

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Universität
München

Direktor: Prof Dr. K. Peter

VERÄNDERUNGEN DES PLASMAVOLUMENS UND
DES ZINKGEHALTES
WÄHREND UND NACH MITTELOHREINGRIFFEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Werner Meier
aus München

München 1980

1981

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Universität
München

Direktor: Prof Dr. K. Peter

VERÄNDERUNGEN DES PLASMAVOLUMENS UND
DES ZINKGEHALTES
WÄHREND UND NACH MITTELOHREINGRIFFEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Werner Meier
aus München

München 1980

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. U. Finsterer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. K. Peter

Dekan: Prof. Dr. med. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8.10.1981



Vorwort

Herrn Professor Dr. K. Peter danke ich für die Überlassung des Themas und die großzügige Bereitstellung der Mittel bei der Durchführung der vorgelegten Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. U. Finsterer für die Anregung und ständige Betreuung der vorliegenden Studie, sowie für seine wertvolle Beratung und tatkräftige Unterstützung.

Weiterhin danke ich den ärztlichen Mitarbeitern und den Anaesthesieschwestern des Instituts für die kollegiale Hilfe im Operationssaal.

In besonderer Weise bin ich den medizinisch-technischen Assistentinnen des Forschungslabors am Institut für Anaesthesiologie, Frau Inge Fottner, Frau Ursula Göttler, Frau Elfie Fischer und Frau Petra Arnold für die exakte Durchführung der Analysen und die Auswertung der Ergebnisse zu Dank verpflichtet.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549025_0086

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>1. Einleitung</u>	1
<u>2. Methodik</u>	
2.1. Patienten und Gang der Untersuchung	6
2.2. Messungen, Berechnungen und Statistik	8
2.3. Das Modell der "isotonen Haemodilution" und "Haemokonzentration"	9
2.4. Messung des Plasmavolumens mit Evans Blue	16
<u>3. Ergebnisse</u>	
3.1. Allgemeine Daten	
3.2. Haemoglobinkonzentration, Haematokrit und mittlere korpuskuläre Haemoglobin- konzentration (MCHC)	33
3.3. Berechnungen zum Dilutionsmodell	37
3.4. Ergebnisse der Plasmavolumenmessungen und der abgeleiteten Größen	45
3.5. Zink im Plasma und im Erythrozyten	53
3.6. Plasmaosmolarität	56
<u>4. Diskussion</u>	
4.1. Das Modell der isotonen Haemodilution und Haemokonzentration - Bedeutung, Störmöglich- keiten und Anwendbarkeit	63
4.2. Veränderungen von Haematokrit und Plasma- proteinkonzentration unter dem Aspekt des Dilutionsmodells	69
4.3. Die Plasmavolumenmessung mit Evans Blue	76
4.4. Interpretation unserer Ergebnisse der Plasma- volumenmessung mit Evans Blue und abgeleite- ter Größen	83
4.5. Zink im Plasma und Erythrozyten	89
4.6. Plasmaosmolarität	99
<u>5. Zusammenfassung</u>	100
Literatur	

1. Einleitung

Mikrochirurgische Eingriffe am Mittelohr zum Zweck der Sanierung von Entzündungsherden und der Verbesserung der Schalleitung durch Rekonstruktion der Gehörknöchelchenkette haben für bestimmte anaesthesiologische Fragestellungen geradezu Modellcharakter. Dies hat seinen Grund darin, daß auf der einen Seite der operative Eingriff selbst mit minimaler Gewebstraumatisierung und praktisch ohne Blutverlust durchgeführt wird, auf der anderen Seite aber doch wegen der schwierigen Präparation unter dem Mikroskop relativ zeitaufwendig ist und zur absoluten Ruhigstellung des Patienten eine eher tiefe Narkose erfordert. Zudem ist häufig zur Verhinderung von Sickerblutungen aus dem Knochen und damit zur Verbesserung der Sicht für den Operateur eine Kombination der Narkose mit kontrollierter Hypotension erwünscht, wobei in der Regel arterielle Mitteldrucke um 60 mmHg angestrebt werden. Wir haben somit das Modell einer tiefen Narkose von etwa 2-4 Stunden Dauer ohne nennenswerte Gewebstraumatisierung und ohne meßbaren Blutverlust. Dabei ist weiterhin bemerkenswert, daß die in Rede stehenden Patienten in der Regel im jugendlichen oder mittleren Lebensalter stehen und abgesehen von ihrem Ohrleiden gesund sind. Unter diesen Bedingungen kann man nach unserer Meinung auf eine intraoperative Infusionstherapie völlig verzichten und hat somit ein "geschlossenes System", bei dem weder der Blutverlust noch die Zufuhr von Infusionslösungen eine Rolle spielen, und an dem Effekte des angewendeten Anaesthesieverfahrens auf Blutvolumen sowie Flüssigkeits- und Elektrolytverschiebungen besonders gut zu erfassen sind.

KAPSER (27) hat in unserem Labor von Januar bis April 1979

16 Patienten unter den beschriebenen Bedingungen untersucht, wobei besonderes Interesse am Verhalten der Plasmazinkkonzentration bestand. Zink ist bekanntlich ein biologisch überaus bedeutsames Spurenelement mit überwiegend intrazellulärer Lokalisation, das insbesondere durch seine Aktivität in Metalloenzymen des Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsels und ebenso des Nukleinsäurestoffwechsels gekennzeichnet ist (50). Nun wird schon seit längerer Zeit beobachtet, daß seine Plasmakonzentration nach operativen Eingriffen und in besonders starkem Maße unter den Bedingungen der Intensivtherapie erniedrigt ist (14), ohne daß es nach unserer Meinung bisher allerdings schlüssig gelungen wäre, einen Kausalzusammenhang zwischen postoperativer Hypozinkämie und den einschlägigen Stoffwechselveränderungen in der postoperativen und posttraumatischen Phase herzustellen. In den Untersuchungen von KAPSER interessierte insbesondere, ob unter den Bedingungen einer tiefen Narkose mit minimalem Gewebstrauma ohne Blutung und ohne Infusionstherapie bei an sich gesunden Patienten intraoperativ oder in der frühen postoperativen Phase ein Abfall des Plasmazinks sichtbar würde. Der Autor fand in der Tat einen signifikanten Abfall des Plasmazinkspiegels von einem Kontrollwert im Wachzustand unmittelbar vor Narkosebeginn von etwa 85 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ auf etwa 77 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ nach 3 Stunden Operation und weiterhin auf etwa 73 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ nach 2 Stunden im Aufwachraum.

Nun ist das Zink im Plasma zu etwa 95% mehr oder weniger fest an Plasmaproteine, besonders an Albumin oder Praealbumin und an ein Alpha-2-Makroglobulin gebunden (9), und KAPSER konnte zeigen, daß jede Veränderung in der Plasmazinkkonzentration zunächst daraufhin untersucht

werden muß, ob sie nicht einfach durch gleichsinnige Veränderungen der Trägerproteine des Zinks verursacht ist. In diesem Falle muß die Plasmazinkkonzentration, ausgedrückt in Mikrogramm pro Gramm Plasmaprotein, konstant bleiben. Nur wenn dies nicht der Fall ist, wenn also z.B. die Zinkkonzentration im Plasma in Mikrogramm pro Gramm Protein abfällt, liegt eine echte Abnahme der Zinkmenge im Plasma durch "Abdissoziieren" des Zinks von den Trägerproteinen vor.

Werden Zu- oder Abnahmen der Plasmaproteine durch Dilution oder Konzentrierung, d.h. durch Zufuhr oder Verlust von Lösungswasser, in Betracht gezogen, so müssen deren Gesetzmäßigkeiten interessieren. So hat KAPSER ein theoretisches Modell der "isotonen Haemodilution und Haemokonzentration", also des Gewinns oder Verlustes von isotoner, aber proteinfreier Flüssigkeit im Vollblut vorgestellt und in vitro auf seine Stichhaltigkeit überprüft. Dies Modell, das an sich nichts umwälzend Neues ist, aber zumindest vom Kliniker häufig zu wenig beachtet wird, gestattet es z.B., anhand von Hämatokritveränderungen die zugehörige Veränderung des Blutvolumens, des Plasmavolumens und der Plasmaproteinkonzentration für die Bedingungen der isotonen Haemodilution oder Haemokonzentration festzulegen. Wird diese "Soll"-Proteinkonzentration nun mit der tatsächlich gemessenen Veränderung der "Ist"-Proteinkonzentration verglichen, so kann damit entschieden werden, ob die gefundenen Veränderungen die Bedingungen der isotonen Haemodilution oder Haemokonzentration erfüllen, d.h., ob die intravasale Proteinmenge konstant geblieben ist oder ob während der Beobachtung Plasmaproteine den Intravasalraum verlassen oder in ihn eingetreten sind.

Bezüglich der Mittelohreingriffe fand KAPSER nun, daß, auch ohne meßbaren Blutverlust und ohne Infusionstherapie, unter Narkose und Operation eine geringe, aber sichere Abnahme des Haematokrits und der Plasmaproteinkonzentration erfolgte, die einer maximalen Zunahme des Blutvolumens auf etwa 105% des Ausgangswerts entsprechen sollte. In der frühen postoperativen Phase trat dann ein geringer Anstieg des Haematokrits gegenüber dem Kontrollwert im Wachzustand vor Narkosebeginn auf, was eine Abnahme des Plasmavolumens signalisieren würde. Die Veränderungen von Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration erfüllten intraoperativ, nicht aber postoperativ, die Bedingungen der isotonen Haemodilution. Postoperativ hatte es den Anschein, als ob intravasales Protein nach extravasal verschoben worden wäre.

Bezüglich des Plasmazinks fand KAPSER nun, daß dies, auch ausgedrückt in Mikrogramm pro Gramm Plasmaprotein, über die Beobachtungszeit mehr oder weniger kontinuierlich abfiel. Der Kontrollwert betrug 13,0 µg/g Protein, der Wert am Operationsende 12,2 und der Wert nach zwei Stunden im Aufwachraum 11,7 µg/g Protein. Damit war sicher, daß es intraoperativ und unmittelbar postoperativ zu einem echten "Abdissoziieren" des Zinks vom Plasmaprotein gekommen war, was im Sinne einer "Streßreaktion" interpretiert werden könnte (9).

Die vorliegenden Untersuchungen wurden durchgeführt, um die Befunde von KAPSER bei Mittelohreingriffen zu bestätigen und zu ergänzen. So wurde das Plasmavolumen im Wachzustand unmittelbar vor Narkose, nach 30 Minuten Narkose und unmittelbar mit Narkoseende mit der Evans-Blue-Methode bestimmt. Neben dem Plasmazink wurde auch noch die Zinkkonzentration im Erythrozyten gemessen. Es sollte insbe-

sondere geprüft werden, ob die Veränderungen von Haematokrit, Plasmaproteinkonzentration, Blutvolumen und Plasmazink reproduziert werden konnten und somit typisch für das "geschlossene System" unter Narkose und Operation sind. Besonderes Interesse wurde diesen Parametern in der ganz frühen postnarkotischen Phase geschenkt, um mehr Einblick in die Effekte der "Aufwachreaktion" zu gewinnen.

2. Methodik

2.1. Patienten und Gang der Untersuchung

20 Patienten beiderlei Geschlechts wurden von Juli bis Oktober 1979 im Klinikum Großhadern der Universität München untersucht. Alle Probanden gaben nach entsprechender Aufklärung ihre Einwilligung zur geplanten Studie. Patienten mit nennenswerten Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, der Lunge, Niere oder Leber und Patienten mit Diabetes mellitus wurden zur Studie nicht zugelassen. Nach üblicher Praemedikation mit Atropin und Thalamonal und Thromboseprophylaxe mit 5000 E. Heparin subcutan 90 Minuten vor Narkosebeginn wurde zunächst am wachen Patienten unter Lokalanästhesie ein kurzer Plastikkatheter in eine periphere Vene eingelegt und eine Infusion mit 5%iger Glukoselösung angeschlossen, die aber nicht kontinuierlich lief, sondern nur zur Spülung des Katheters diente. Anschließend injizierten wir eine Dosis Evans-Blue zur Bestimmung des ersten Plasmavolumens am wachen Patienten (EB_I in Abb. 1).

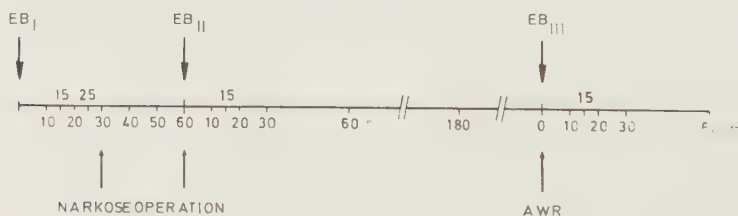


Abbildung 1:

Gang der Untersuchung mit der ersten Evans-Blue-Injektion (EB_I) am wachen nüchternen Patienten 30 Minuten vor Narkosebeginn. Injektion der zweiten Dosis Evans-Blue (EB_{II}) nach 30 Minuten Narkosezeit, entsprechend dem Operationsbeginn und die Injektion der dritten Dosis (EB_{III}) postoperativ unmittelbar mit Erreichen des Aufwachraums.

Nach Kanülierung einer Radialarterie wurden 10, 15, 20, 25 und 30 Minuten nach Injektion des Farbstoffs arterielle Blutproben entnommen. Nach der 30-Minuten-Entnahme leiteten wir die Narkose mit Thiopental und Pancuronium ein. Nach orotrachealer Infusion erfolgte die Narkosebeatmung mit Lachgas und Sauerstoff (35%) im halbgeschlossenen System. Unter Narkose, aber noch vor Operationsbeginn wurden 40, 50 und 60 Minuten nach Injektion der ersten Evans-Blue-Dosis weitere Blutproben entnommen. Während dieser Zeit erhielten die Patienten in der Regel 7,5 mg Dehydrobenzperidol und 0,5 mg Fentanyl iv. zur Komplettierung der Neuroleptanalgesie. Der Operationsbeginn lag 30 Minuten nach Narkoseeinleitung. Die 60 Minuten-Blutentnahme ergab gleichzeitig den Nullwert für die zweite Evans-Blue-Injektion (siehe dazu auch Absatz 2.4.). Unmittelbar danach wurde die zweite Evans-Blue-Injektion durchgeführt (EB_{II} in Abb. 1), und 10, 15, 20, 30 und 60 Minuten nach Injektion wurden die Blutproben zur Bestimmung des Farbstoffs entnommen. Nach Freilegung des Mastoids senkten wir den arteriellen Blutdruck, der über die liegende Radialiskanülierung fortlaufend blutig gemessen werden konnte, mit Halothan, das dem Narkosegasgemisch in einer solchen Konzentration zugesetzt wurde, daß der arterielle Mitteldruck möglichst exakt bei 60 mmHg eingestellt war. Durch diese kontrollierte Hypotension mit Halothan konnte im Verlauf der Operation sowohl der Verbrauch an Relaxans (Pancuronium) als auch an Analgetikum (Fentanyl) eingeschränkt werden. Die Hypotension wurde nahezu bis zu den letzten Hautnähten aufrecht erhalten. Nach 90, 120, 150 und 180 Minuten Operationszeit erfolgten weitere Blutentnahmen.

Die Patienten kamen nach Narkoseausleitung so rasch wie möglich in den Aufwachraum. Hier erhielten sie eine Sauer-

stoffmaske. Die blutige arterielle Druckmessung wurde fortgesetzt. Unmittelbar nach Eintreffen im Aufwachraum entnahmen wir den Nullwert für die dritte Evans-Blue-Injektion und injizierten anschließend den Farbstoff (EB_{III} in Abb. 1). Weitere Blutentnahmen erfolgten 10, 15, 20, 30 und 60 Minuten nach der dritten Farbstoffinjektion. In Abb. 1 ist der Gang der Untersuchung schematisch dargestellt.

2.2. Messungen, Berechnungen und Statistik

Neben der Bestimmung der Konzentration des Blaufarbstoffs in den betreffenden Blutproben wurden aus allen Entnahmen bestimmt: Haemoglobinkonzentration (Cyanhaemoglobinmethode), Haematokrit (Mikrohaematokritzentrifuge, Ableitung von Doppelmessungen mit Schubleere), keine Korrektur für Verhältnis peripherer Haematokrit zu "Ganzkörperhaematokrit" und "Plasma-trapping"), Proteinkonzentration im Plasma (Biuretmethode), Zinkkonzentration im Plasma und im haemolysierten Vollblut (Atomabsorptionsspektrometer Perkin-Elmer) und Plasmaosmolarität (Gefrierpunktserniedrigung). Bei den letzten 5 der 20 untersuchten Patienten wurde auch die Plasmanatriumkonzentration (Flammenfotometer I) sowie Plasmaglukose- und Plasmaharnstoffkonzentration bestimmt (Harnstoff - Kreatinin - Glukose - Analyzer 919, Firma IL).

Die mittlere korpuskuläre Haemoglobinkonzentration errechnete sich nach der Formel:

$$\text{MCHC} = \frac{\text{Hb} \times 100}{\text{Hk}} \quad [\text{g}/100 \text{ ml}]$$

Die Bestimmung der intraerythrozytären Zinkkonzentration erfolgte unter Zugrundelegung der Zinkkonzentration im Plasma und im haemolysierten Vollblut und des Haematokrits nach der Formel:

$$\text{Ery-Zn} = \frac{\text{Vollblut-Zn} - [(1-\text{Hk}) \times \text{Plasma-Zn}]}{\text{Hk}} \quad [\mu\text{g}/100 \text{ ml}]$$

Von allen Meßergebnissen der 20 Patienten wurden Mittelwerte und Standardabweichungen gebildet. Veränderungen der einzelnen Parameter im Verlauf der Untersuchung wurden nach dem zweiseitigen Student-t-Test für verbundene Stichproben auf Signifikanz geprüft. Dabei wurde für alle Parameter als Referenz- oder Ausgangswert das arithmetische Mittel der ersten fünf, im Wachzustand entnommenen Proben verwendet, also der Blutproben, die 10, 15, 20, 25 und 30 Minuten nach der ersten Evans-Blue-Injektion gewonnen wurden. Weiterhin wurden vergleichbare Parameter zu vergleichbaren Meßzeitpunkten mit den Ergebnissen von KAPSER nach dem zweiseitigen Student-t-Test für unverbundene Stichproben auf signifikante Unterschiede geprüft. Als Signifikanzschranke wurde jeweils $2p < 0,05$ angenommen.

2.3. Das Modell der "isotonen" Haemodilution und Haemokonzentration

Die Gesetzmäßigkeiten der "isotonen" Haemodilution, das heißt, der Erhöhung des Blutvolumens durch Zugabe einer plasmaisotonen, aber kolloidfreien Elektrolytlösung, wie sie z.B. isotone Kochsalzlösung darstellt, sind bei KAPSER ausführlich dargestellt und diskutiert worden (27). Sie sollen jedoch zum besseren methodischen Verständnis hier kurz rekapituliert werden. Bei der isotonen Haemodilution erfolgt, unter Ausschaltung aller Störfaktoren, eine streng gesetzmäßige Erniedrigung der Haemoglobinkonzentration, des Haematokrits und der Plasmaproteinkonzentration. Dabei muß die Erfüllung zweier Bedingungen vorausgesetzt werden, die in Abb. 2 (nach KAPSER) mit I und II gekennzeichnet sind, nämlich

- a) das Erythrozytenvolumen bleibt bei der isotonen Verdünnung konstant, und
- b) die Proteinmenge im Plasma bleibt bei der (proteinfreien) Dilution unverändert.

In Abb. 2 ist die isotone Dilution von 100 ml Vollblut mit einem Haematokrit von 50 Vol% mit 50 ml einer Elektrolytlösung dargestellt. Dabei bedeuten "Hk₁ und Hk₂" Haematokrit vor und nach Dilution, "BV₁ und BV₂" Blutvolumen vor und nach Dilution, "Pk₁ und Pk₂" Plasmakrit (=1-Hk) vor und nach Dilution und "Prot₁ und Prot₂" Plasmaproteinkonzentration vor und nach Dilution. Es ist ersichtlich, daß in dem gewählten Beispiel durch Dilution der Haematokrit auf zwei Drittel des Ausgangswerts abfällt, während die Plasmaproteinkonzentration auf die Hälfte des Ausgangswerts, also, wenn man so will, gegenüber dem Haematokrit, überproportional abfällt. Wird die Modifikation der Formel II in Abb. 2 umgeformt nach:

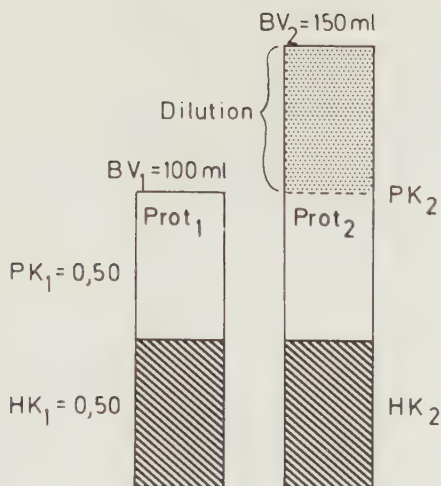
$$\text{Prot}_2 = \frac{\text{Prot}_1 \times \text{Pk}_1 \times \text{BV}_1}{\text{Pk}_2 \times \text{BV}_2}$$

und wird Pk₁ = 1-Hk₁ und Pk₂ = 1-Hk₂ gesetzt, so ergibt sich

$$\text{Prot}_2 = \frac{\text{Prot}_1 \times (1-\text{Hk}_1) \times \text{BV}_1}{(1-\text{Hk}_2) \times \text{BV}_2}$$

In dieser Formel kann Hk₂ ersetzt werden entsprechend der in Abb. 2 angegebenen ersten Modifikation der Formel I, und es ergibt sich schließlich:

$$\text{Prot}_2 = \frac{\text{Prot}_1 \times (1-\text{Hk}_1) \times \text{BV}_1}{\text{BV}_2 - (\text{Hk}_1 \times \text{BV}_1)} \quad (\text{III})$$



$$\text{I. } HK_1 \times BV_1 = HK_2 \times BV_2$$

$$HK_2 = \frac{HK_1 \times BV_1}{BV_2} = 0,333$$

$$\frac{HK_2}{HK_1} = \frac{BV_1}{BV_2} = \frac{100}{150} = 66,7 \%$$

$$\text{II. } Prot_2 \times PK_2 \times BV_2 = Prot_1 \times PK_1 \times BV_1$$

$$\frac{Prot_2}{Prot_1} = \frac{PK_1 \times BV_1}{PK_2 \times BV_2} = 50 \%$$

Abbildung 2:

"Isotone" Dilution von 100 ml Vollblut mit einem Haematokrit von 50 Vol% mit 50 ml einer Elektrolytlösung.

Die Formeln I und II stellen die beiden Prämissen des

"Dilutionsmodells", nämlich Konstanz des Erythrozytenvolumens und Konstanz der intravasalen Proteinmenge dar.

HK_1 und HK_2 = Haematokrit vor und nach Dilution, PK_1 und

PK_2 = Plasmakrit ($1 - HK$) vor und nach Dilution und BV_1

und BV_2 = Blutvolumen vor und nach Dilution. Es ist

ersichtlich, daß durch Dilution der Haematokrit um 32,3%, die Plasmaproteinkonzentration aber um 50% vom Ausgangswert absinkt (Abb. aus KAPSER - 27).

Aus dieser Formel geht hervor, daß die Proteinkonzentration, die aus einer isotonen Dilution resultiert, nicht nur von der Ausgangsplasmaproteinkonzentration, dem Ausgangsblutvolumen und dem Maß der Dilution (BV_2) abhängig ist, sondern auch vom Ausgangshaematokrit. Dieser Tatbestand ist ein wenig überraschend und kommt auch in Abb. 3 (aus KAPSER) zum Ausdruck. Hier wurden anhand der Formeln aus Abb. 2 für vorgegebene Veränderungen des Blutvolumens von 90 bis 150% durch isotone Haemokonzentration bzw. Haemodilution die prozentualen Veränderungen des Haematokrits und der Plasmaproteinkonzentration errechnet. Es ist ersichtlich, daß mit zunehmender Verdünnung des Blutes bei idealer Isotonie und Ausschaltung der anderen Störfaktoren die Plasmaproteinkonzentration gegenüber dem Haematokrit überproportional abfällt. Dabei ist die prozentuale Abnahme des Haematokrits vom Ausgangshaematokrit unabhängig und wird nur vom Dilutionsgrad determiniert, so daß sich für alle denkbaren Haematokritwerte eine einzige Kennlinie ergibt (siehe Formel I in Abb. 2). Dagegen ist die prozentuale Abnahme der Plasmaproteinkonzentration stark haematokritabhängig. Das heißt, je höher der Ausgangshaematokrit, um so stärker ist bei gleichem Dilutionsgrad die relative Abnahme der Plasmaproteinkonzentration und umgekehrt. Wie die Abb. 3 ebenso erkennen läßt, verlangt das theoretische Modell, daß unter den Bedingungen der isotonen Haemokonzentration, das heißt, bei Verlust isotoner und proteinfreier Flüssigkeit aus dem Vollblut, die Plasmaproteinkonzentration gegenüber dem Haematokrit überproportional rasch ansteigt. Auch dieser Situation werden wir bei den hier vorgelegten Meßergebnissen begegnen.

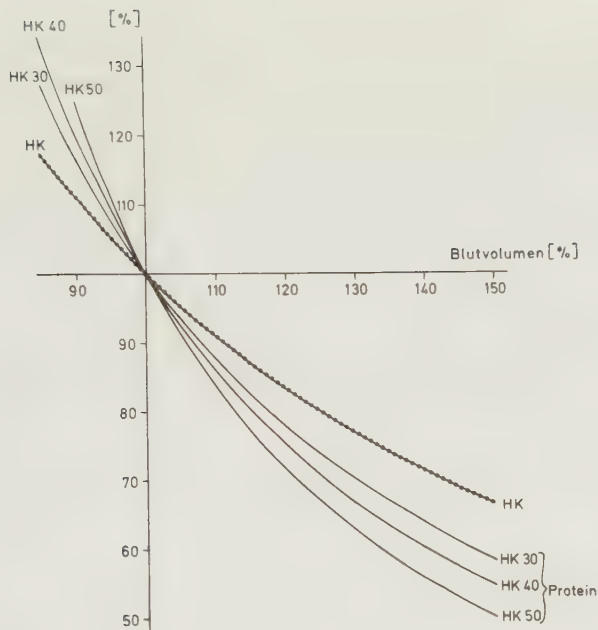


Abbildung 3:

Modell der "isotonen Haemodilution bzw. Haemokonzentration". Gegeneinander aufgetragen sind prozentuale Veränderungen des Blutvolumens gegen prozentuale Veränderungen des Haematokrits bzw. der Plasmaproteinkonzentration. Es ist ersichtlich, daß bei Haemodilution bzw. Haemokonzentration die Plasmaproteinkonzentration haematokritabhängig relativ stärker ab- bzw. zunimmt als der Haematokrit.

Wir hatten anhand der Abb. 2 gesehen, daß die erste Praemisse für das Modell der isotonen Haemodilution und Haemokonzentration die Konstanz des Erythrozytenvolumens ist. Nur wenn diese während eines bestimmten Beobachtungszeitraums gewahrt bleibt, kann aus Veränderungen des Haematokrits über diesen Zeitraum mit ausreichender Sicherheit auf Veränderungen des Plasmavolumens oder des Blutvolumens geschlossen werden. Das Erythrozytenvolumen kann sich nun in zweierlei Hinsicht ändern, nämlich einerseits durch Verlust oder Gewinn von Erythrozyten im Intravasalraum und andererseits durch Änderungen der Erythrozytenmorphologie. Nennenswerte Gewinne oder Verluste an Erythrozyten schließen primär Berechnungen anhand des Dilutionsmodells aus, und dies sollte daher z.B. während chirurgischer Blutverluste oder Bluttransfusionen nicht angewendet werden. Änderungen des Erythrozytenvolumens können auch in Form von "Aufquellen" oder "Schrumpfen" der Erythrozyten, z.B. durch osmotische Wasserflüsse zwischen Erythrozyten und Extrazellulärraum erfolgen und sind u.a. kenntlich an kurzfristigen Änderungen der mittleren Haemoglobinkonzentration des Erythrozyten (MCHC). Eine Abnahme des MCHC bedeutet ein "Aufquellen" der Erythrozyten und entsprechend bedeutet eine Zunahme des MCHC ein "Schrumpfen" der Erythrozyten, womit sich das Erythrozytenvolumen und der Haematokrit ändert, ohne daß sich die Zahl der Erythrozyten oder die Haemoglobinmenge im zirkulierenden Blut geändert hätte. Es ist also theoretisch vorstellbar, daß eine Haematokritveränderung ausschließlich durch "Aufquellen" oder "Schrumpfen" der Erythrozyten zustande kommt, ohne daß sich das Plasmavolumen geändert hätte. Will man also aus Änderungen des Haematokrits auf Änderungen des Plasmavolumens rückschließen, so muß MCHC über die Beobachtungszeit konstant sein. Ist dies aber nicht der Fall, so muß der Haematokrit-

wert am Ende der Beobachtungszeit entsprechend dem MCHC am Beginn der Beobachtungszeit korrigiert werden. Damit werden sozusagen die Haematokritveränderungen durch Änderung der Erythrozytenmorphologie rechnerisch eliminiert und die Änderung des nach Ausgangs-MCHC korrigierten Haematokrits am Ende der Beobachtungszeit ist ausschließlich durch Änderungen des Plasmavolumens bedingt.

In den vorliegenden Berechnungen nach dem Dilutionsmodell wurde daher zunächst jeder Haematokritwert nach einer bestimmten Beobachtungszeit (Hk_2) nach Ausgangs-MCHC korrigiert:

$$Hk_2\text{korr} = \frac{Hb_2 \text{ gemessen}}{\text{Ausgangs-MCHC}} \quad (1).$$

Anschließend wurde aus dem Vergleich von Ausgangshaematokrit (Hk_1) und korrigiertem End-Haematokrit ($Hk_2\text{korr}$) die Änderung des Plasmavolumens wie folgt berechnet:
Nach einer Modifikation von Formel I in Abb. 2 ist

$$BV_2 = \frac{BV_1 \times Hk_1}{Hk_2} \quad (2).$$

Gleichzeitig ist ein beliebiges Plasmavolumen:

$$PV_x = (1 - Hk_x) \times BV_x \quad (3),$$

was man umformen kann nach

$$BV_x = \frac{PV_x}{(1 - Hk_x)} \quad (3a).$$

Setzt man Formel 3a in Formel 2 ein, so ergibt sich:

$$\frac{PV_2}{(1-Hk_2)} = \frac{PV_1}{(1-Hk_1)} \times \frac{Hk_1}{Hk_2} \quad \text{oder}$$

$$PV_2 = \frac{PV_1 \times (1-Hk_2) \times Hk_1}{(1-Hk_1) \times Hk_2} \quad (4).$$

Die mit einer Haematokritveränderung nach Korrektur für MCHC-Änderungen im geschlossenen System theoretisch zu erwartende Änderung der Plasmaproteinkonzentration ($Prot_2$) berechneten wir entsprechend einer Modifikation der Formel II in Abb. 2 nach:

$$Prot_2 = \frac{Prot_1 \times PV_1}{PV_2} \quad (5).$$

2.4. Messung des Plasmavolumens mit Evans-Blue

Die Methode der Bestimmung des Plasmavolumens mit Evans-Blue basiert, wie die aller Messungen von Verteilungsräumen, auf dem Dilutionsprinzip. Dabei wird eine bekannte Menge eines Indikators in einen Verteilungsraum unbekannten Volumens gegeben und seine Konzentration nach gleichmäßiger Verteilung einmalig oder mehrfach bestimmt. Eine einmalige Messung der Konzentration des Indikators nach gleichmäßiger Durchmischung würde dann ausreichen, wenn absolut sicher feststünde, daß der Indikator den Verteilungsraum über eine bestimmte Zeit, z.B. eine Stunde, nicht meßbar verlassen kann. Dies trifft für die wenigsten Indikatoren zu, und man kommt dann nur zu exakten Verteilungsvolumina, wenn man das Verhalten der Indikatorkonzentration mittels mehrerer Messungen über eine bestimmte Zeit, in der Regel über eine bis mehrere Stunden, verfolgt.

Verläßt ein Indikator den Verteilungsraum nach der Injektion gleichmäßig, so wird sein Verschwinden konzentrationsabhängig zunächst rascher und dann immer langsamer erfolgen, und die Konzentrationskurve wird einer Exponentialfunktion entsprechen (19, 33, 49). Werden also die während einer bestimmten Beobachtungszeit erhobenen Werte für die Konzentration des Indikators logarithmiert und jeweils gegen die Zeit, die seit der Injektion verstrichen ist, z.B. in Minuten, mittels einer linearen Regression verrechnet (x = Zeit in Minuten, y = natürlicher Logarithmus der zugehörigen Exstinktion), so ergibt sich die Beziehung: $y = ax + b$ (6). Dabei hat die Größe a als Steigung der Geraden die Benennung " min^{-1} ". Sie gibt die mittlere Abnahme der Konzentration des Indikators pro Minute während der Beobachtungszeit an und sollte aus einer ausreichend langen Beobachtungszeit (z.B. 30-60 Minuten) und einer ausreichenden Zahl von Meßwerten (z.B. 4-6 Einzelmessungen der Indikatorkonzentration) errechnet sein. Die Größe a wird auch "Verschwinderate" (R) eines Indikators genannt und bietet häufig interessante theoretische Aspekte. Sie berechnet sich theoretisch auch zu

$$R = \frac{\ln C_0 - \ln C_t}{t} \quad [\text{min}^{-1}]$$

wobei C_0 bzw. C_t die Konzentration des Farbstoffs zum Zeitpunkt Null und am Ende der Beobachtungszeit, z.B. 60 Minuten nach Injektion des Farbstoffs, darstellen. Die Größe b entspricht der Konzentration des Indikators zur Zeit Null (C_0). Sie ist also die theoretische Konzentration des Indikators, die unmittelbar zum Zeitpunkt der Injektion bestanden hätte, wenn die gleichmäßige Verteilung des Indikators über den gesamten Verteilungsraum mit unendlicher Geschwindigkeit erfolgt wäre.

Das Volumen des Verteilungsraums (in unserem Fall des Plasmavolumens) ergibt sich demnach zu

$$V \text{ [ml]} = \frac{M_i \text{ [mg]}}{C_o \text{ [mg/ml]}} \quad (7),$$

wobei M_i die injizierte Menge des Indikators ist.
Menge ist gleich Volumen mal Konzentration, und es gilt daher auch:

$$V \text{ [ml]} = \frac{V_i \text{ [ml]} \times C_i \text{ [mg/ml]}}{C_o \text{ [mg/ml]}} \quad (8),$$

wobei V_i und C_i für Volumen und Konzentration des injizierten Indikators stehen.

Evans-Blue (T-1824) ist ein Azofarbstoff, der schon 1920 von DAWSON, EVANS und WHIPPLE angegeben wurde (8), mit einem Molekulargewicht von 961 und einer Strukturformel wie in Abb. 4. Dieser Blaufarbstoff hat sich offenbar in Untersuchungen, die sich über mindestens zwei Jahrzehnte hinzogen, zur Bestimmung des Plasmavolumens anderen, chemisch verwandten Farbstoffen bei weitem überlegen gezeigt. Dies dürfte mehrere Ursachen haben. Zum einen ist die Substanz unter klinischen Bedingungen atoxisch und zum anderen bindet sich der Farbstoff offenbar ungemein rasch, quantitativ, selektiv und relativ fest an Plasmaalbumin (42), so daß der eigentliche Indikator schließlich nicht der Farbstoff selber ist, der ja aufgrund seines geringen Molekulargewichts den Intravasalraum sehr rasch verlassen würde, sondern mit Evans Blue beladene Albuminmoleküle, die ja nur langsam aus dem Gefäßbett auswandern (19). Albumin scheint eine sehr hohe Bindungskapazität für Evans Blue zu haben, so daß unter klinischen Bedingungen auch nach mehrfacher Injektion das System

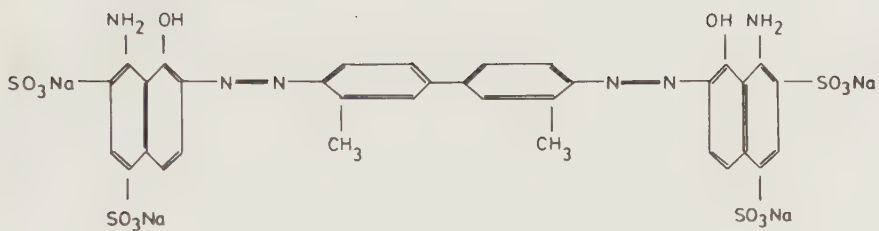


Abbildung 4:

Strukturformel des Azofarbstoffs T-1824 (Evans-Blue)

nicht gesättigt werden kann. Spuren von Evans-Blue sind noch Tage nach der letzten Injektion im Plasma nachweisbar. Der Farbstoff dringt offenbar nicht in Erythrozyten ein (18).

Evans-Blue wird spektralfotometrisch nachgewiesen. Abb. 5 zeigt das Spektrum einer wässrigen Evans-Blue-Lösung. Die Absorption beginnt demnach bei etwa 700 nm, hat ihr Maximum bei 600 nm und endet bei etwa 450 nm.

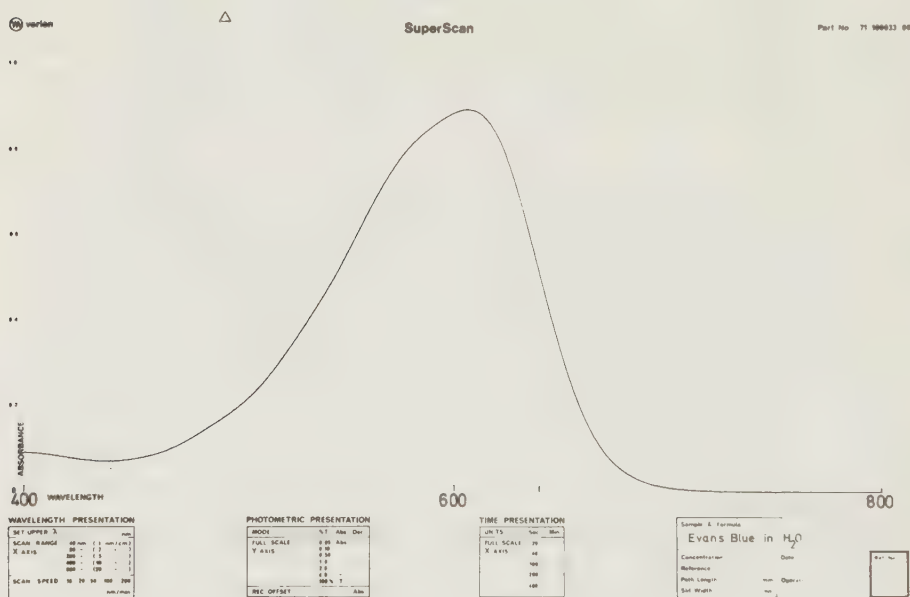


Abbildung 5:
Spektrogramm einer Lösung von Evans-Blue in Wasser,
gemessen gegen Wasser.

Abbildung 6 zeigt die Eigenabsorption eines ungefärbten menschlichen Plasmas zwischen 800 und 400 nm (untere Linie) und die Absorption des gleichen mit Evans-Blue gefärbten Plasmas. Es ist ersichtlich, daß die Eigenextinktion des ungefärbten Plasmas zwischen 800 und etwa 600 nm nahezu linear ansteigt. Weiterhin ist zu erkennen, daß oberhalb von etwa 700 nm gefärbtes und ungefärbtes Plasma die gleiche Extinktion aufweisen, da Evans-Blue in diesem Wellenlängenbereich keine spezifische Extinktion ausübt. Das Maximum der Extinktion von mit Evans-Blue gefärbtem Plasma liegt bei etwa 620 nm (Punkt C in Abb. 6), das Extinktionsmaximum des Blaufarbstoffs wird also durch die Bindung an Albumin geringgradig nach rechts verschoben. Evans-Blue im Plasma wird daher allgemein bei 620 nm bestimmt. Es zeigt sich, daß sich die Gesamtextinktion des gefärbten Plasmas bei 620 nm (A-C) aus zwei Komponenten zusammensetzt, nämlich zum einen zu einem nicht unbeträchtlichen Teil aus der Eigenextinktion oder spezifischen Trübung ("blank density") des Plasmas, die es bei dieser Wellenlänge auch hätte, wenn es nicht gefärbt wäre (A-B), und zum anderen aus der spezifischen Extinktion des Blaufarbstoffs, die konzentrationsabhängig ist (B-C):

$$E_{620 \text{ gesamt}} = E_{620 \text{ leer}} + E_{620 \text{ Evans-Blue}} \quad (9).$$

Um die spezifische Extinktion und damit auch Konzentration des Blaufarbstoffs in einer Plasmaprobe, z.B. 620 nm, zu ermitteln, muß daher die Eigentrübung des Plasmas bei dieser Wellenlänge von der Gesamtextinktion subtrahiert werden. Man ging daher früher so vor, daß vor Injektion des Farbstoffs eine Plasmaprobe entnommen wurde und die spezifische Trübung oder Eigenextinktion dieser Leerprobe ("blank") von den Extinktionen aller später gewonnenen

Proben des gefärbten Plasmas subtrahiert wurde. Dabei kam man zu sehr unzuverlässigen Ergebnissen, die die Evans-Blue-Methode zur Plasmavolumenbestimmung allgemein in Mißkredit gebracht haben und dazu führten, daß seit den Fünfzigerjahren überwiegend Radioisotopen, wie z.B. Radiojodhumanserumalbumin (RIHSA), zur Anwendung kamen (52).

Es scheint in erster Linie das Verdienst von NIELSEN und NIELSEN (37) zu sein, gezeigt zu haben, daß die Eigenextinktion von menschlichem Plasma nicht nur von Probe zu Probe, sondern sogar bei Portionierung und Messung aus ein und derselben Probe erheblich schwanken kann, und daß Plasmavolumenbestimmungen mit Evans-Blue unter der Annahme eines konstanten Leerwerts eigentlich zum Scheitern verurteilt sind. Diese erheblichen Schwankungen in der Eigenextinktion von Plasma eines Individuums oder sogar aus einem Pool scheinen im wesentlichen durch Manipulationen wie Zentrifugieren, Pipettieren und Schütteln zustande zu kommen. Es mußte also eine Möglichkeit gefunden werden, die Eigenextinktion ("blank density") des gefärbten Plasmas in jeder einzelnen Probe zu bestimmen und von der Gesamtextinktion der betreffenden Plasmaprobe zu subtrahieren und so die spezifische Extinktion des Blaufarbstoffs zu erhalten:

$$E\ 620\ EB = E\ 620\ \text{gesamt} - E\ 620\ \text{leer}\ (10).$$

GAEBLER (15) hatte schon 1943 gezeigt, daß im Plasma eine lineare Beziehung zwischen dem Logarithmus der Extinktion und dem negativen Logarithmus der Wellenlänge im Bereich von 1000 bis 600 nm besteht. Daraufhin schlugen NIELSEN und NIELSEN (37) vor, eine Extinktion des gefärbten Plasmas außerhalb der spezifischen Extinktion von Evans-

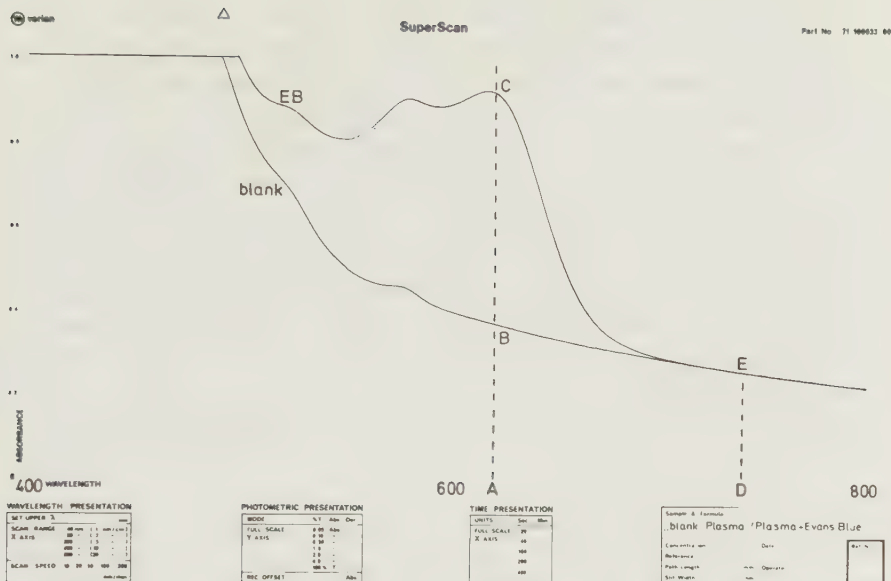


Abbildung 6:

Spektrogramm einer ungefärbten Plasmaprobe (untere Linie) und des gleichen mit Evans-Blue gefärbten Plasmas (obere Linie). DE entspricht der Messung der Extinktion bei 740 nm. Es ist ersichtlich, daß hier gefärbtes und ungefärbtes Plasma die gleiche Extinktion aufweist. AB entspricht der Extinktion des ungefärbten Plasmas bei 620 nm, AC derjenigen des gefärbten Plasmas und BC demnach der spezifischen Extinktion von Evans-Blue bei dieser Wellenlänge.

Blue, also z.B. bei 740 nm (D-E in Abb. 6), zu bestimmen und mittels der von GAEBLER gefundenen linearen Regression auf die Eigenextinktion der betreffenden Probe bei 620 nm zurückzuschließen. Während die genannten Autoren noch die lineare Verknüpfung zwischen den Logarithmen von Extinktion und Wellenlänge verwendeten, konnten LINDERKAMP et al. (33) kürzlich zeigen, daß bei etwa 150 untersuchten Proben von Säuglingen und Kleinkindern eine sehr enge lineare Korrelation zwischen den Absolutwerten der Extinktion bei 740 und 620 nm bestand. Sie bestimmten daher in jeder Probe gefärbten Plasmas die Extinktion bei 740 nm, rechneten diese mittels der gefundenen linearen Regression auf den "Leerwert" bei 620 nm hoch und subtrahierten diesen von der bei 620 nm tatsächlich gemessenen Gesamtextinktion, um die spezifische Extinktion des Blaufarbstoffs bei 620 nm zu erhalten.

Weiterhin schlugen LINDERKAMP et al. (33) vor, in der Formel 8 zur Bestimmung des Plasmavolumens:

$$PV = \frac{C_i \times V_i}{C_o}$$

die Konzentration C durch die Extinktion E zu ersetzen, da beide nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz linear miteinander verknüpft sind. Es ergibt sich also:

$$PV = \frac{E_i \times V_i}{E_o} \quad (11).$$

Wir haben bei unseren Untersuchungen die Methode von LINDERKAMP et al. übernommen (33).

Es kam das Spektralfotometer Superscan der Firma Varian

zur Anwendung.

Wie werden nun die drei Parameter in der Formel (11), nämlich Extinktion des injizierten Indikators (E_i), Volumen des injizierten Indikators (V_i) und theoretische Extinktion im Plasma zum Zeitpunkt Null (E_0) festgelegt?

Extinktion des injizierten Indikators: Wir verwendeten eine wässrige Evans-Blue-Lösung mit einer Konzentration von 100 mg pro 100 ml, entsprechend 1 mg/ml. Diese Lösung ist blauschwarz und kann unverdünnt im Spektralfotometer nicht gemessen werden. Daher wurde zunächst von jeder Charge des Farbstoffs eine Verdünnungsreihe von 1:50 bis 1:500 in Aqua dest. hergestellt, deren Extinktion bei 620 nm gegen Wasser gemessen wurde. Verdünnung (x) und Extinktion (y) wurden mittels der linearen Regression verrechnet und damit konnte die theoretische Extinktion (E_i) der unverdünnten Lösung (Wert von y für x = 1 bei 620 nm) bestimmt werden.

Volumen des injizierten Indikators: Wir injizierten in der Regel 0,2 ml der wässrigen Farbstofflösung pro Kilogramm Körpergewicht, entsprechend etwa 15 ml (=15 mg) bei einem Patienten mit 70 kg, aus einer 20ml-Plastikspritze, die leer und voll auf einer Präzisionswaage gewogen wurde. Unter der berechtigten Annahme eines spezifischen Gewichts der 0,1%igen wässrigen Lösung von 1 wurde das Gewicht der injizierten Menge in Gramm gleich dem Volumen in Millilitern gesetzt. Die Farbstoffspritze wurde nach der Injektion über einen Dreiwegehahn so lange mit 5%iger Glukoselösung gespült, bis ihr Inhalt keine Blaufärbung mehr zeigte. Der Farbstoff wurde in der Regel innerhalb von 30 Sekunden injiziert.

Theoretische Extinktion im Plasma zum Zeitpunkt Null: Vor Beginn der Studie wurden die Extinktionen von rund

70 Plasmaproben von gesunden nüchternen und postprandialen Probanden, Patienten im Operationssaal mit und ohne Dextran im Plasma und Patienten der Intensivstation ungefärbt jeweils bei 620 und 740 nm gemessen. Die Ergebnisse dieser Messungen sind in Abbildung 7 dargestellt. Es besteht eine relativ enge lineare Beziehung zwischen den Extinktionen bei 740 und 620 nm:

$$E_{620} = 1,2926 E_{740} + 0,0447 \quad (12).$$

Nach der angegebenen Regression wurden alle in dieser Studie berücksichtigten Blaufarbstoffmessungen verrechnet. Alle Plasmaproben wurden demnach bei 740 und 620 nm gemessen und von der Extinktion bei 740 nm wurde gemäß Formel 12 auf die Eigenextinktion dieser Probe bei 620 nm geschlossen. Dann konnte gemäß Formel 10 die spezifische Extinktion von Evans-Blue in dieser Probe bestimmt werden. Diese spezifische Extinktion aller Proben, die zu einer Farbstoffinjektion gehörten, wurden logarithmiert, und die lineare Regression der Logarithmen gegen die Zeit berechnet, womit wir zur Formel 1 gelangten, aus der E_0 entnommen werden konnte und ebenso die Verschwinderate (R) von mit Evans-Blue markiertem Albumin.

Das Blutvolumen errechnete sich zu:

$$\frac{V}{EV} = \frac{PV}{(1-Hk)} \quad (13)$$

und das Erythrozytenvolumen zu:

$$EV = BV - PV \quad (14).$$

Die intravaskuläre Proteinmenge ergab sich zu:

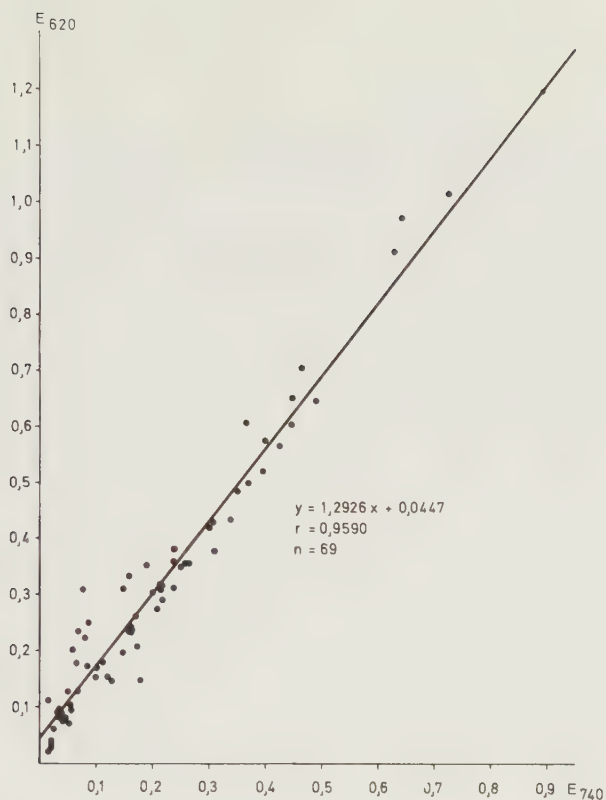


Abbildung 7:

Lineare Regression der Extinktionen von 69 ungefärbten menschlichen Plasmaproben unterschiedlichster Herkunft bei 740 und 620 nm.

$$\text{IVP [g]} = \text{Proteinkonzentration [g/100 ml]} \times \frac{\text{PV [ml]}}{100} \quad (15).$$

Tabelle 1 und Abbildung 8 demonstrieren die typische Bestimmung eines Plasmavolumens bei einem Patienten, der noch keine Farbstoffinjektion erhalten hatte. Bei weitgehend konstantem Haematokrit werden die erheblichen Schwankungen der Eigenextinktion des Plasmas in den unterschiedlichen Extinktionen bei 740 nm sichtbar, die natürlich jeweils in der Gesamtextinktion bei 620 nm ihren Niederschlag finden. So schwankten die Extinktionen bei 740 und 620 nm in Abbildung 8 phasengerecht. Der Abfall der spezifischen Evans-Blue-Extinktion (E 620 EB) ist aber langsam und nahezu konstant, womit sich ein E_0 von 0,3285 und eine Verschwinderate R von 0,0033 oder 0,33 Prozent pro Minute ergibt. Bei Betrachtung von Abbildung 8 erscheint es kaum vorstellbar, eine sinnvolle Extrapolation der Punkte für "E 620 gesamt" bis zur Zeit Null hin durchzuführen, wie es ehemals notwendig war, geschweige denn, einen repräsentativen Leerwert ("blank") im Plasma bei 620 nm zu finden. Das arithmetische Mittel der berechneten Werte für "E 620 leer" in Tabelle 1 ergäbe 0,386 und beträgt damit etwa 5% des Mittelwerts für "E 620 gesamt". Gleichzeitig schwanken die Werte für "E 620 leer" aber zwischen 0,322 minimal und 0,493 maximal, womit die Unzulänglichkeit der früheren Plasmavolumenbestimmungen mit Evans-Blue erklärlich wird.

Es bleibt noch zu ergänzen, daß zur Bestimmung des Blut- und Erythrozytenvolumens am wachen Patienten vor Narkosebeginn der Haematokritwert als Mittelwert aus der Wachperiode zur Anwendung kam. Bei wiederholten Evans-Blue-Injektionen mußte natürlich ein Nullwert entnommen werden, dessen Haematokrit dann verwendet wurde, und dessen spezi-

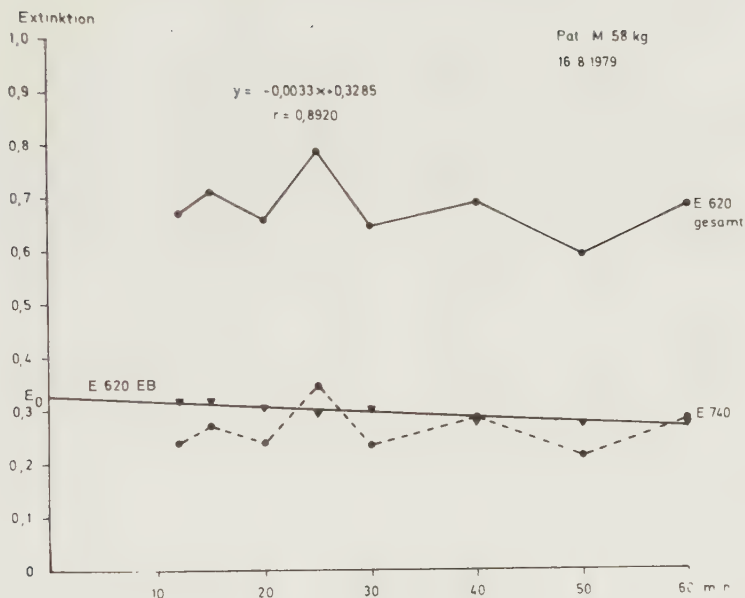


Abbildung 8:
Illustration der Plasmavolumenmessung aus Tabelle 1.

Patient M., 58 kg, 16.8.1979, wach vor Narkose

Regression der Farbe: $y = 61,5491x + 0,0107$

für $x = 1$ (unverdünnte Farblösung)

ist $y = 61,5598$ (E_i)

Injizierte Farbstoffmenge: 15,228 ml (V_i)

Formel zur Bestimmung von E 620 leer (siehe Formel 7 oben):

$$E\ 620\ leer = E\ 740 \times 1,2926 - 0,0447.$$

Zeit [min]	Hk [Vol%]	E620 gesamt	E 740	E 620 leer	E 620 EB	ln E620EB
12	38,62	0,671	0,239	0,353	0,318	- 1,1471
15	39,14	0,713	0,271	0,395	0,318	- 1,1451
20	38,95	0,660	0,239	0,353	0,307	- 1,1823
25	38,17	0,789	0,347	0,493	0,296	- 1,2175
30	39,07	0,651	0,235	0,348	0,303	- 1,1949
40	38,00	0,696	0,287	0,416	0,281	- 1,2711
50	37,62	0,597	0,215	0,322	0,275	- 1,2925
60	38,34	0,687	0,283	0,410	0,277	- 1,2848

Regression Zeit (x) gegen ln E 620 EB (y):

$$y = 0,0033x - 1,1132, r = 0,8920$$

$$\text{Antilog von } -1,1132 = E_0 = 0,3285$$

$$\text{Verschwinderate } R = 0,0033 \text{ min}^{-1}, Hk = 38,62$$

$$PV = \frac{V_i \times E_i}{E_0} = \frac{15,228 \times 61,5598}{0,3285} = 2854 \text{ ml} = 49,2 \text{ ml/kg}$$

$$BV = 4650 \text{ ml} = 80,2 \text{ Rml/kg}, EV = 1796 \text{ ml} = 31,0 \text{ ml/kg}$$

$$\text{Proteinkonz.} = 5,88 \text{ g/100 ml}, \text{ IVP} = 167,8 \text{ g} = 2,89 \text{ g/kg}$$

Tabelle 1:

Methodik der Plasmavolumenbestimmung mit Evans-Blue.

fische Evans-Blue-Extinktion (E 620 EB) sozusagen als "background" von dem Wert zur Zeit Null der nachfolgenden Extrapolation subtrahiert werden mußte, um das E_0 zur Plasmavolumenberechnung zu erhalten. Auch dies soll an einem Beispiel demonstriert werden:

In einer Plasmaprobe, die unmittelbar vor der zweiten Evans-Blue-Injektion gewonnen wurde, betrug "E 620 EB" 0,277. Die Extrapolation der Messungen aus den Plasmaproben nach der zweiten Evans-Blue-Injektion zur Zeit Null ergab ein "E 620 EB" von 0,621. E_0 für die zweite Plasmavolumenberechnung war demnach $0,621 - 0,277 = 0,344$.

	Eigene Ergebnisse		KAPSER (27)		2p
	$\bar{x} \pm s$		$\bar{x} \pm s$		
Geschlecht	15 M	5 W	9 M 7 W		-
Alter [a]	$\pm 37,30$ $\pm 13,45$		$\pm 44,75$ $\pm 12,82$		n.s.
Größe [cm]	$\pm 168,90$ $\pm 6,78$		$\pm 168,63$ $\pm 8,25$		n.s.
Gewicht [kg]	$\pm 69,82$ $\pm 8,59$		$\pm 69,99$ $\pm 12,95$		n.s.
Thiopental [mg/kg]	$\pm 4,70$ $\pm 1,05$		$\pm 4,66$ $\pm 0,92$		n.s.
Pancuronium [μ g/kg]	$\pm 109,91$ $\pm 13,88$		$\pm 130,59$ $\pm 41,81$		< 0,05
DHB [μ g/kg]	$\pm 122,42$ $\pm 28,45$		$\pm 124,06$ $\pm 37,41$		n.s.
Fentanyl [μ g/kg]	$\pm 10,85$ $\pm 3,12$		$\pm 14,90$ $\pm 4,79$		< 0,005
Halothan [Vol%]	$\pm 0,30$ $\pm 0,18$		$\pm 0,20$ $\pm 0,09$		n.s.
Narkosezeit [h]	$\pm 3,93$ $\pm 0,93$		$\pm 3,45$ $\pm 0,66$		n.s.
OP-Zeit [h]	$\pm 2,94$ $\pm 1,02$		$\pm 2,74$ $\pm 0,66$		n.s.
Glukose 5% [ml/kg x h]	$\pm 0,82$ $\pm 0,39$		$\pm 1,04$ $\pm 0,34$		< 0,05

Tabelle 2:

Allgemeine Daten unserer Patienten im statistischen Vergleich (ungepaarter t-Test) zur Studie von KAPSER (27).

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeine Daten

In Tabelle 2 sind die allgemeinen Daten unserer 20 Patienten im Vergleich zu denen aus der KAPSER'schen Studie (27) dargestellt. Es ist ersichtlich, daß sich beide Gruppen bezüglich Alter, Größe, Gewicht, Narkose- und Operationszeit und der Dosierung von Thiopental und Dehydrobenzperidol (DHB) sehr ähnlich waren. Die Dosierung von Halothan lag bei unseren Patienten höher als in der Vergleichsgruppe, da bei uns die kontrollierte Hypotension mit Halothan durchgeführt wurde. Allerdings war der Unterschied aufgrund der großen Streuung der Einzelwerte nicht statistisch zu sichern. Insgesamt waren die mittleren Halothandosierungen sehr niedrig, da ja in beiden Studien die Basisnarkose eine Neuroleptanalgesie war und zudem der operative Eingriff selbst wenig schmerzhaft ist. Deutliche Unterschiede zwischen beiden Gruppen ergaben sich bezüglich der Dosierung von Pancuronium und Fentanyl, da offenbar bei unseren Patienten die höhere Halothandosierung eine Einsparung von Relaxans und Analgetikum möglich machte. Schließlich lag auch die Dosierung von 5%iger Glukoselösung, bezogen auf Körpergewicht und Stunden Beobachtungsdauer, in unserer Studie um rund 20% niedriger als bei KAPSER ($2p < 0,05$).

3.2. Haemoglobinkonzentration, Haematokrit und mittlere korpuskuläre Haemoglobinkonzentration (MCHC)

In Tabelle 3 sind Kontrollwerte und die Änderungen der Haemoglobinkonzentration und des Haematokrits (in Absolutwerten) während Narkose und Operation und in der frühen postoperativen Phase dargestellt. Der Ausgangswert

für die Haemoglobinkonzentration als Mittelwert der 20 untersuchten Patienten im Wachzustand unmittelbar vor Narkose betrug $13,82 \pm 1,46$ g/100 ml, der für den Haematokrit $43,32 \pm 3,62$ Vol%. Es ist ersichtlich, daß Haemoglobinkonzentration und Haematokrit mit Narkosebeginn langsam und kontinuierlich abfielen und etwa nach 20 Minuten Operationszeit, entsprechend 50 Minuten Narkosezeit, ihre Minimalwerte erreichten, die statistisch sicher vom Kontrollwert unterschieden waren. Dieser Verlauf wird auch in Abbildung 9 sichtbar, in der Haemoglobinkonzentration und Haematokrit als prozentuale Änderungen vom Ausgangswert dargestellt sind. Nach dem initialen Abfall blieben Haemoglobinkonzentration und Haematokrit während der verbleibenden Operationszeit gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt. Unmittelbar nach Narkoseende jedoch, entsprechend dem Eintreffen im Aufwachraum, wurde ein nahezu sprunghafter und signifikanter Anstieg beider Parameter gegenüber dem Kontrollwert und damit natürlich erst recht gegenüber dem letzten Wert unter Narkose sichtbar. Dabei erreichte die Haemoglobinkonzentration, entsprechend Abbildung 9, etwa 103% vom Ausgangswert und der Haematokrit etwa 105% vom Ausgangswert. Beide Parameter fielen in der ersten postnarkotischen Stunde wieder in Richtung Ausgangswert ab, ohne diesen allerdings zu erreichen.

In Tabelle 4 und Abbildung 9 unten ist der Verlauf der mittleren korpuskulären Haemoglobinkonzentration (MCHC) als Quotient aus Haemoglobinkonzentration und Haematokrit dargestellt. Dieser Parameter, der eine Aussage über das relative Erythrozytenvolumen macht, zeigte einen mittleren Ausgangswert von $31,9 \pm 1,5$ g/100 ml Erythrozyten. Er blieb im Mittel während Narkose und Operation relativ konstant, zeigte aber in der frühen postnarkoti-

		Hb [g%]			Hk [Vol%]		
	min	$\bar{x}$	$\pm$ S	2p	$\bar{x}$	$\pm$ S	2p
K		13,82	1,46		43,32	3,62	
N	10	13,73	1,45		42,89	3,80	< 0,05
	20	13,66	1,44		42,71	3,71	< 0,01
	30	13,65	1,54		42,68	3,64	< 0,025
OP	10	13,46	1,71	< 0,01	42,16	3,85	< 0,001
	15	13,46	1,69	< 0,01	42,32	4,07	< 0,005
	20	13,56	1,69		42,02	4,10	< 0,001
	30	13,55	1,70		42,06	3,99	< 0,001
	60	13,38	1,47		42,15	3,86	< 0,005
	90	13,56	1,44		42,28	4,03	< 0,001
	120	13,49	1,51		42,60	3,96	
	150	13,55	1,53		42,71	3,85	< 0,05
	180	13,59	1,52		42,74	3,64	
AWR	0	14,19	1,60	< 0,05	45,57	4,56	< 0,001
	10	14,10	1,67		45,18	4,64	< 0,001
	15	14,13	1,52		45,22	4,36	< 0,001
	20	14,09	1,47		45,11	4,02	< 0,001
	30	14,03	1,50		44,62	4,03	< 0,005
	60	13,86	1,49		44,00	4,11	< 0,05

Tabelle 3:

Mittelwerte und Standardabweichungen für Haemoglobinkonzentration und Haematokrit im Wachzustand (Mittelwert aus 5 Messungen, P nach 10, 20 und 30 Minuten Narkose (N), bis zu 180 Minuten Operationszeit (OP) und bis 60 Minuten nach Narkoseende (AWR). In der Spalte "2p" sind nur die statistisch sicheren Abweichungen kenntlich gemacht.

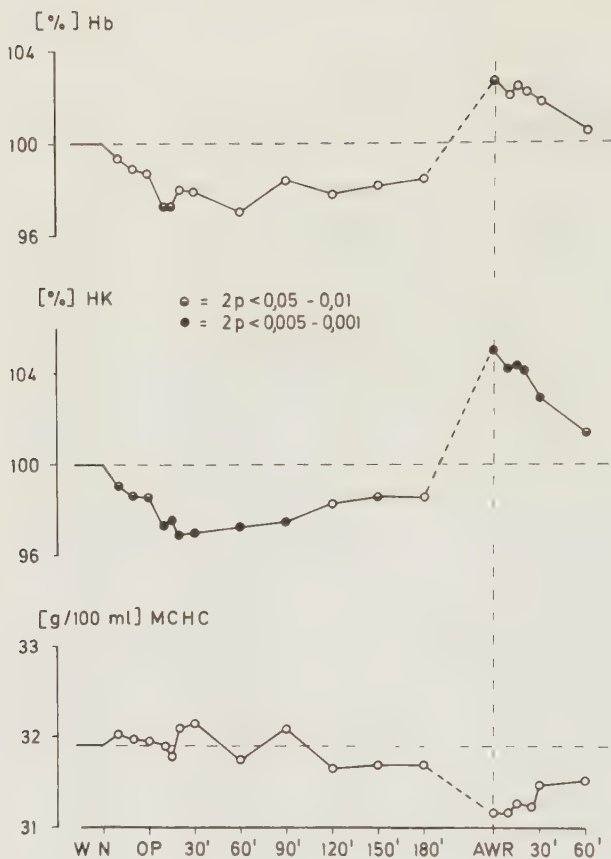


Abbildung 9:

Verhalten von Haemoglobinkonzentration (Hb) und Haemato-
 krit (Hk) in Prozent vom Ausgangswert und der mittleren
 korpuskulären Haemoglobinkonzentration (MCHC).

W = Kontrolle im Wachzustand, N = 30 Minuten Narkosezeit,
 OP 30-180 Minuten = 3 Stunden Operationszeit, AWR =
 60 Minuten im Aufwachraum.

schen Phase eine deutlich sichtbare Erniedrigung auf im Mittel 31,15 g/100 ml Erythrozyten, entsprechend etwa um 2% vom Ausgangswert. Diese Änderungen des MCHC unmittelbar nach Narkoseende lagen nur knapp außerhalb der Signifikanzgrenze und bedeuten, daß die Erythrozyten in dieser Phase eine geringfügige Volumenzunahme um rund 2% erfahren hatten. Diese Änderung der Erythrozytenmorphologie erscheint, zumal statistisch nicht zu sichern, auf den ersten Blick unerheblich. Wir werden jedoch später sehen, daß wir aufgrund der Plasmavolumenmessungen mit Evans-Blue ein mittleres Erythrozytenvolumen unserer Patienten von etwa 2250 ml errechneten. Die beobachtete Abnahme des MCHC nach Narkose von rund 2% gegenüber dem Ausgangswert entspräche demnach immerhin einer Vermehrung des Erythrozytenvolumens um im Mittel etwa 50 ml. Auf jeden Fall sind die gefundenen Veränderungen des MCHC doch so relevant, daß sie bei den Berechnungen anhand des theoretischen Modells der "isotonen" Haemodilution und Haemokonzentration¹ Berücksichtigung finden müssen. Daher wurden die von uns während der Beobachtungsperiode gemessenen Haematokritwerte aller Patienten zunächst entsprechend Formel 1 in Kapitel 2.3. auf Ausgangs-MCHC korrigiert und dann erst zur Kalkulation von theoretischen Plasmavolumenveränderungen (Formel 4) und theoretischen Änderungen der Plasmaproteinkonzentration (Formel 5) herangezogen.

3.3. Berechnungen zum Dilutionsmodell

In Tabelle 4 und Abbildung 10 sind die nach Ausgangs-MCHC korrigierten Haematokritwerte dargestellt. Bedeutende Änderungen gegenüber den tatsächlich gemessenen Haematokritwerten ergaben sich, wie zu erwarten, nur in der postoperativen Phase. Hier betrug die maximale Erhöhung des korrigierten Haematokrits gegenüber dem Kontrollwert

MCHC [g/100 ml Ery]

Hk korrigiert [Vol%]

	min	$\bar{x}$	$\pm S$	2p	$\bar{x}$	$\pm S$	2p
K		31,88	1,52		-	-	
N	10	32,03	1,63		43,02	3,49	
	20	31,98	1,57		42,83	3,63	
	30	31,95	1,90		42,77	3,87	< 0,02
OP	10	31,89	2,31		42,17	4,42	< 0,05
	15	31,77	1,96		42,18	4,40	
	20	32,11	1,98		42,50	4,53	
	30	32,16	1,88		42,48	4,58	
	60	31,75	1,85		41,98	4,23	
	90	32,09	1,63		42,57	4,37	
	120	31,66	1,58		42,36	4,39	
	150	31,70	1,77		42,51	4,44	
	180	31,70	1,90		43,54	4,33	
AWR	0	31,16	1,74		44,50	4,52	< 0,005
	10	31,15	2,02		44,22	4,75	< 0,001
	15	31,27	1,86		44,33	4,38	< 0,001
	20	31,24	1,72		44,21	4,17	< 0,001
	30	31,47	2,03		44,02	4,23	< 0,005
	60	31,53	2,09		43,48	4,36	

Tabelle 4:

Mittelwerte und Standardabweichungen für mittlere korpuskuläre Haemoglobinkonzentration (MCHC) und für den nach Ausgangs-MCHC korrigierten Haematokrit. Symbole für die Meßpunkte wie in Tab. 3.

statt rund 105% nur etwa 103%. Man darf daraus den Schluß ziehen, daß in der frühen postoperativen Phase die gemessenen Haematokriterhöhungen nur zum Teil durch Abnahme des Plasmavolumens zustande kamen und zum anderen Teil durch eine geringfügige Volumenzunahme der Erythrozyten gegenüber der Ausgangssituation verursacht waren.

In Tabelle 5 und Abbildung 10 unten sind die aufgrund der Veränderungen der korrigierten Haematokritwerte kalkulierten Veränderungen des Plasmavolumens in Prozent vom Ausgangswert dargestellt. Es wird deutlich, daß die unter Narkose und Operation beobachteten Abnahmen des Haematokrits einer Zunahme des Plasmavolumens auf im Mittel maximal etwa 106% nach 90 Minuten Narkose entsprachen. Das theoretische Plasmavolumen blieb über die gesamte Zeit von Narkose und Operation auf etwa 104% vom Ausgangswert erhöht und sank mit Narkoseende sprunghaft auf etwa 96% vom Ausgangswert ab, um im Verlauf der ersten postnarkotischen Stunde den Ausgangswert nahezu wieder zu erreichen. Wir werden später sehen, inwieweit diese aufgrund korrigierter Haematokritveränderungen theoretisch vorausgesagten Änderungen des Plasmavolumens unserer Patienten unter Narkose und Operation und in der frühen postnarkotischen Phase mit den anhand der Evans-Blue-Methode gemessenen Plasmavolumina zur Deckung zu bringen sind.

In Tabelle 5 ist die gemessene Plasmaproteinkonzentration in Absolutwerten, in Abbildung 11 oben in prozentualen Änderungen gegenüber dem Kontrollwert, dargestellt. Der mittlere Ausgangswert für die Plasmaproteinkonzentration betrug $6,64 \pm 0,44$ g/100 ml. Es wird deutlich, daß mit Narkosebeginn ein zwar geringer, aber statistisch sicherer Abfall der gemessenen Plasmaproteinkonzentration auf

PV ₂ [%]				Prot-ist [g/100 ml]			
	min	x	$\pm$ S	2p	$\bar{x}$	$\pm$ S	2p
K		-	-		6,64	0,44	
N	10	101,27	3,71		6,58	0,47	
	20	102,14	4,46		6,58	0,42	
	30	102,42	4,77	< 0,05	6,51	0,35	< 0,01
OP	10	105,17	7,04	< 0,01	6,50	0,38	< 0,02
	15	105,12	7,16	< 0,01	6,54	0,38	
	20	103,92	8,86		6,53	0,38	< 0,05
	30	103,95	8,43		6,55	0,38	
	60	106,37	12,07	< 0,05	6,52	0,45	
	90	103,94	13,17		6,59	0,49	
	120	104,78	11,66		6,57	0,50	
	150	104,23	12,32		6,56	0,53	
	180	104,22	16,16		6,60	0,58	
AWR	0	95,67	8,84		6,92	0,44	< 0,005
	10	96,90	9,96		7,02	0,46	< 0,001
	15	96,60	11,04		7,05	0,42	< 0,001
	20	97,06	10,98		6,99	0,42	< 0,001
	30	97,40	13,09		6,91	0,42	< 0,005
	60	99,35	13,47		6,82	0,41	

Tabelle 5:

Aus der Änderung der korrigierten Haematokritwerte kalkulierte prozentuale Änderung des Plasmavolumens (PV₂) und Verlauf der gemessenen Plasmaproteinkonzentration. Symbole für die Meßpunkte wie in Tabelle 3.

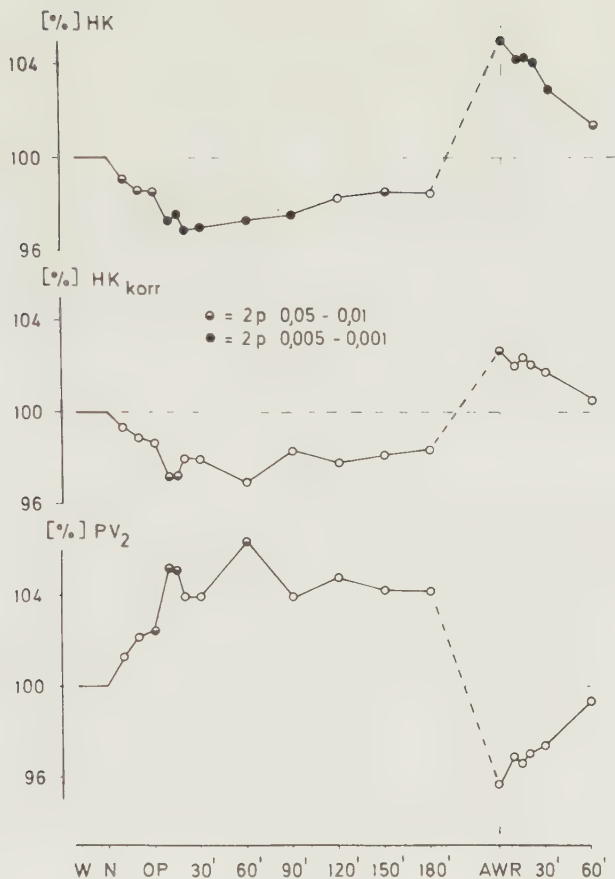


Abbildung 10:

"Nativer" und nach MCHC-Veränderungen korrigierter Haematokrit (Hk korr) in Prozent vom Ausgangswert und das aus letzterem errechnete theoretische Plasmavolumen (PV₂). Symbole wie in Abb. 9.

etwa 98% des Ausgangswerts erfolgte, wobei der Minimalwert nach 40 Minuten Narkosezeit erreicht war. Die gemessene Plasmaproteinkonzentration blieb über die gesamte Zeit von Narkose und Operation gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt und zeigte, ganz ähnlich wie der Haematokrit, mit Narkoseende einen sprunghaften und statistisch sicheren Anstieg auf etwa 106% vom Kontrollwert. Bemerkenswert ist, daß im Gegensatz zum Haematokrit die Maximalwerte für die Plasmaproteinkonzentration nicht mit Eintreffen im Aufwachraum, sondern erst 15 Minuten später gemessen wurden. Anschließend zeigte die Plasmaproteinkonzentration wieder abfallende Tendenz, lag aber auch 60 Minuten nach Narkoseende noch über dem Ausgangswert.

In Tabelle 6 ist ebenso wie in Abbildung 11 (Mitte) weiterhin die anhand der Änderungen des korrigierten Haematokrits und der kalkulierten Plasmavolumina theoretisch vorausgesagte Plasmaproteinkonzentration (Prot-soll) in Prozent vom Ausgangswert dargestellt. Diese zeigt einen im Vergleich mit der gemessenen Plasmaproteinkonzentration im wesentlichen gleichsinnigen Verlauf. Allerdings ist die Erniedrigung unter Narkose und Operation bis auf im Mittel minimal etwa 95% vom Ausgangswert ausgeprägter als bei letzterer, und der Maximalwert nach Narkose wurde mit im Mittel 105% vom Ausgangswert schon mit Eintreffen im Aufwachraum kalkuliert.

In Tabelle 6 und Abbildung 11 unten ist schließlich noch das prozentuale Verhältnis von tatsächlich gemessener und theoretisch vorausgesagter Plasmaproteinkonzentration (Prot ist/soll) dargestellt, wobei 100% Identität beider Werte bedeutet, was mit der Feststellung gleichzusetzen wäre, daß die über eine bestimmte Beobachtungszeit simultan gemessenen Veränderungen von Haemoglobinkonzentration,

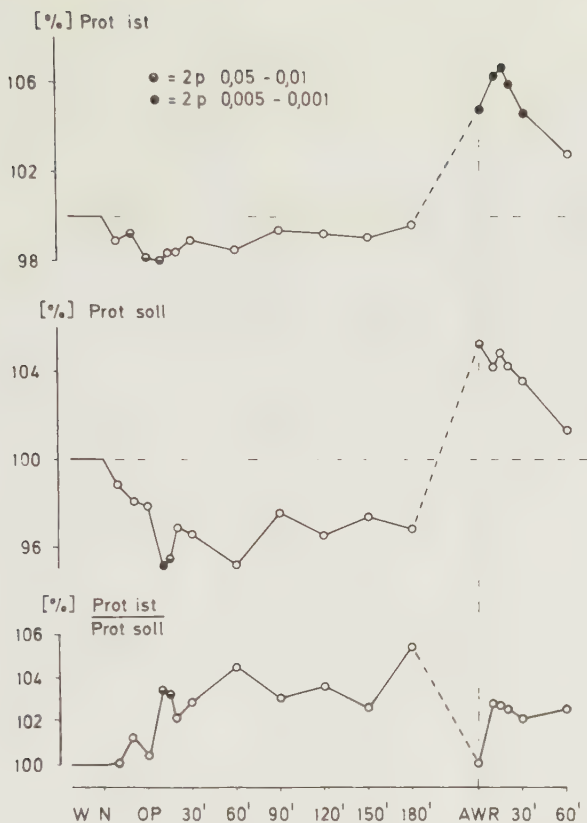


Abbildung 11:

Prozentuale Änderungen der tatsächlich gemessenen Plasma-
 proteinkonzentration (Prot ist), der aus den Haematokrit-
 veränderungen theoretisch vorausberechneten Plasmaprotein-
 konzentration (Prot soll) und des Quotienten aus beiden.
 Symbole wie in Abbildung 9.

Prot-soll [%]				Prot-ist/soll [%]			
	min	$\bar{x}$	$\pm s$	2p	$\bar{x}$	$\pm s$	2p
N	10	98,86	3,51		100,12	3,98	
	20	98,11	4,30		101,28	3,89	
	30	97,87	4,67		100,41	3,31	
OP	10	95,11	6,36	< 0,005	103,46	6,42	< 0,05
	15	95,54	6,46	< 0,01	103,27	5,16	< 0,02
	20	96,93	8,97		102,15	7,19	
	30	96,59	7,94		102,90	6,56	
	60	95,19	10,94		104,56	10,34	
	90	97,62	12,09		103,08	11,31	
	120	96,57	10,24		103,65	9,95	
	150	97,41	11,22		102,66	10,19	
	180	96,84	16,05		105,45	17,50	
AWR	0	105,28	9,82	< 0,05	100,11	8,27	
	10	104,18	11,13		102,86	9,17	
	15	104,84	11,84		102,76	10,16	
	20	104,24	11,40		102,58	10,54	
	30	103,61	12,56		102,15	10,94	
	60	101,37	12,72		102,63	11,36	

Tabelle 6:

Prozentuale Veränderungen der über Änderungen des Plasmavolumens (PV_2) errechneten Plasmaproteinkonzentration (Prot-soll) und prozentuales Verhältnis der tatsächlich gemessenen zur vorausgesagten Plasmaproteinkonzentration (Prot-ist/soll). Symbole für die Meßpunkte wie in Tab. 3.

Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration voll und ganz den Bedingungen des Modells der isotonen Haemodilution bzw. Haemokonzentration gehorchen. Es zeigt sich, daß bei unseren Patienten unter Narkose und Operation die tatsächlich gemessene Plasmaproteinkonzentration geringfügig über der theoretisch vorausgesagten lag, womit der Quotient Prot-ist/soll Werte über 100% erreichte. Diese Divergenz von gemessener und theoretisch ermittelter Plasmaproteinkonzentration war nach 40 und 45 Minuten Narkosezeit statistisch zu sichern und würde bedeuten, daß die intravasale Proteinmenge unserer Patienten zu diesem Zeitpunkt gegenüber dem Kontrollwert geringfügig zugenommen hätte. Unmittelbar bei Eintreffen im Aufwachraum betrug der Quotient Prot-ist/soll recht exakt 100% und lag dann in der ersten postnarkotischen Stunde wieder bei etwa 102%. Daraus wäre zu schließen, daß auch in der frühen postnarkotischen Phase die intravasale Proteinmenge nicht unter den Ausgangswert abgefallen wäre. Inwieweit diese über das Dilutionsmodell erstellten Hypothesen mit den Ergebnissen der Plasmavolumenbestimmungen mittels Evans-Blue und abgeleiteter Größen übereinstimmen, soll im Folgenden dargelegt werden.

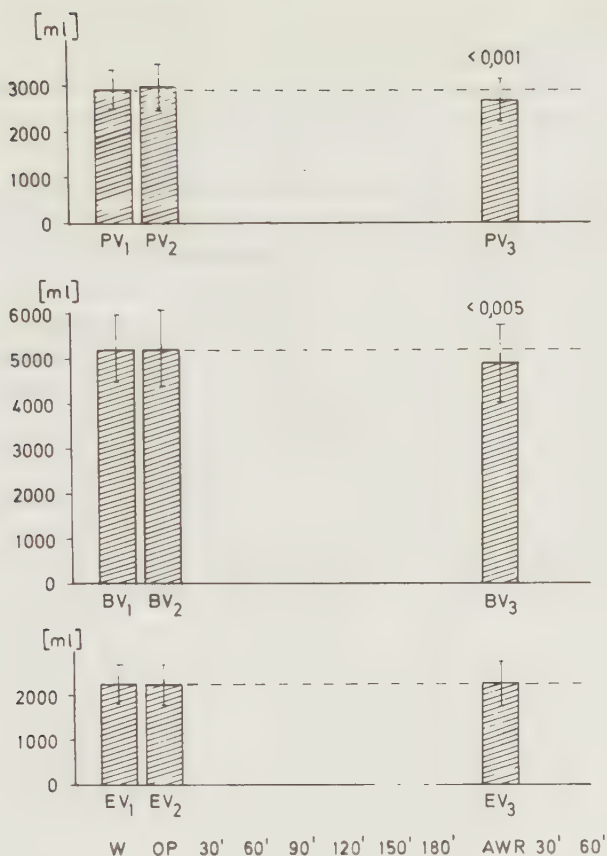
3.4. Ergebnisse der Plasmavolumenmessungen und der abgeleiteten Größen

In Tabelle 7 und Abbildung 12 sind Ergebnisse der drei Plasmavolumenmessungen mit Evans-Blue dargestellt. Dabei erfolgte, wie aus Abbildung 1 erinnerlich, die erste Plasmavolumenbestimmung am wachen, nüchternen und prae-medizierten Patienten unmittelbar vor Narkosebeginn, die zweite Plasmavolumenbestimmung wurde nach 30 Minuten Neuroleptanalgesie, und die dritte Plasmavolumenbestimmung wurde nach einer im Mittel etwa dreistündigen Operationszeit und vierstündigen Narkosezeit (Tab. 2) unmittelbar

	EB I	EB II	2p	EB III	2p
PV [ml]	$\pm$ 2934 425	$\pm$ 2971 502	n.s.	$\pm$ 2646 437	< 0,001
PV [ml/kg]	$\pm$ 43,02 6,31	$\pm$ 43,48 6,95		$\pm$ 38,70 5,80	
% PV ₁	-	$\pm$ 101,13 6,23		$\pm$ 90,14 6,28 0,05	< 0,001
PV ₂ [%] theoretisch	-	$\pm$ 102,42 4,77	n.s.	$\pm$ 95,67 8,84	n.s.
Hk [Vol%]	$\pm$ 43,32 3,62	$\pm$ 42,68 3,64	< 0,025	$\pm$ 45,57 4,56	< 0,001
BV [ml]	$\pm$ 5195 801	$\pm$ 5187 894	n.s.	$\pm$ 4893 868	< 0,001
BV [ml/kg]	$\pm$ 76,15 11,90	$\pm$ 75,91 12,54		$\pm$ 71,50 11,67	
EV [ml]	$\pm$ 2262 441	$\pm$ 2216 453	n.s.	$\pm$ 2246 507	n.s.
EV [ml/kg]	$\pm$ 33,13 6,56	$\pm$ 32,43 6,54		$\pm$ 32,77 7,16	

Tabelle 7:

Ergebnisse der drei Plasmavolumenmessungen mit Evans-Blue (EB I - EB III). Dargestellt sind Plasmavolumen (PV), Blutvolumen (BV) und Erythrozytenvolumen (EV) in Millilitern pro Kilogramm Körpergewicht, außerdem die prozentuale Änderung des 2. und 3. Plasmavolumens gegenüber dem Ausgangswert (%PV₁) und zugehörige, theoretisch vorausgesagte Änderungen des Plasmavolumens (PV₂).



Abbildungung 12:

Mittelwerte und Standardabweichungen von Plasmavolumen (PV), Blutvolumen (BV) und ErythrozytENVolumen (EV) im Wachzustand, nach 30 Minuten Narkose und unmittelbar nach Beendigung der Narkose.

mit Eintreffen im Aufwachraum durchgeführt. Wie aus Tabelle 7 hervorgeht, betrug das Ausgangsplasmavolumen im Mittel 2934 ± 425 ml, entsprechend $43,02 \pm 6,31$ ml/kg Körpergewicht. Es war nach 30 Minuten Narkose minimal und statistisch nicht signifikant auf 101,1% vom Ausgangswert angestiegen, lag aber überraschenderweise unmittelbar mit Narkoseende mit im Mittel $38,7 \pm 5,8$ ml/kg statistisch sicher um rund 10% unter dem Ausgangswert. Das aufgrund der korrigierten Haematokritwerte nach 30 Minuten Narkose theoretisch vorausgesagte Plasmavolumen lag im Mittel bei 102,4% vom Ausgangswert und war damit zu diesem Zeitpunkt statistisch nicht von dem tatsächlich gemessenen Wert unterschieden. Unmittelbar nach Narkoseende bestand jedoch ein statistisch sicherer Unterschied ($2p < 0,05$) zwischen dem vorausgesagten Plasmavolumen ($95,67 \pm 8,84\%$) und dem tatsächlich gemessenen Plasmavolumen ($90,14 \pm 6,28\%$). Daraus muß gefolgert werden, daß die anhand des Dilutionsmodells angestellten Berechnungen die tatsächlich gemessenen Abnahmen des Plasmavolumens um rund 5,5% vom Ausgangswert unterschätzten. Über die Ursachen dieser Divergenz soll weiter unten diskutiert werden. Auf jeden Fall steht damit zu erwarten, daß auch mögliche Änderungen der intravasalen Proteinmenge über Änderungen anhand des Dilutionsmodells nicht korrekt vorausgesagt werden konnten (siehe unten).

Wie aus Tabelle 7 weiter hervorgeht, betrug das aus gemessenem Plasmavolumen und zugehörigem Haematokritwert abgeleitete Blutvolumen bei Kontrolle (EBI) im Mittel 5195 ± 801 ml, entsprechend $76,15 \pm 11,90$ ml/kg, und das zugehörige Erythrozytenvolumen im Mittel 2262 ± 441 ml, entsprechend $33,13$ ml/kg. Das aus der zweiten und dritten Plasmavolumenmessung abgeleitete Erythrozytenvolumen entsprach recht exakt dem Ausgangswert, was für die Qualität und Richtigkeit der durchgeführten Blut-

volumenmessungen spricht. Daraus folgt, daß sich das Blutvolumen nach 30 Minuten praktisch nicht änderte, während es unmittelbar nach Narkoseende aufgrund der Abnahme im Plasmavolumen ebenfalls um rund 300 ml statistisch sicher abnahm.

Tabelle 8 zeigt weitere abgeleitete Daten der Plasmavolumenmessungen mit Evans-Blue. Die Verschwinderate (R) von mit Evans-Blue markiertem Albumin aus dem Intra-vasalraum in der ersten Stunde nach Injektion des Tracers betrug beim Kontrollplasmavolumen $0,0018 \pm 0,0007 \text{ min}^{-1}$ entsprechend einer Abnahme des Farbstoffs im Plasma um 0,18% pro Minute oder 10,8% pro Stunde. Die Verschwinderate von Evans-Blue war nach 30 Minuten Narkose gegenüber dem Kontrollwert bei neuerlicher Injektion des Farbstoffs statistisch sicher auf weniger als 50% reduziert und lag auch unmittelbar nach Narkoseende nur bei etwa 70% des Kontrollwerts. Theoretische Überlegungen zum Verhalten der Verschwinderate von Evans-Blue finden sich in Kapitel 4.4.

Die gemessene Plasmaproteinkonzentration lag nach 30 Minuten Narkose bei $97,75 \pm 3,29\%$ vom Ausgangswert ($2p < 0,01$) und unmittelbar nach Narkoseende bei $104,45 \pm 5,80\%$ vom Ausgangswert ($2p < 0,005$). Zu beiden Meßpunkten war die theoretisch vorausgesagte Plasmaproteinkonzentration statistisch nicht von der tatsächlich gemessenen unterschieden, woraus sich theoretisch ein konstanter intra-vasaler Proteinbestand hätte ergeben müssen. Tabelle 8 zeigt, daß auch hier bei Narkoseende die aus Berechnungen anhand des Dilutionsmodells abgeleiteten Schlüsse nicht zutrafen, sondern daß tatsächlich die intravasale Proteinmenge um rund 6% oder 11 g statistisch sicher abgenommen hatte. Die Berechnungen anhand des Dilutionsmodells führten

	EB I	EB II	2p	EB III	2p
R [min ⁻¹]	± 0,0018 ± 0,0007	± 0,0008 ± 0,0005	< 0,001	± 0,0013 ± 0,0007	< 0,02
Prot-ist [g/100 ml]	± 6,64 ± 0,44	± 6,51 ± 0,35	< 0,01	± 6,92 ± 0,44	< 0,005
%Prot ₁	-	± 97,75 ± 3,29		± 104,45 ± 5,80	
Prot-soll [%]	-	± 97,87 ± 4,67	n.s.	105,28	< 0,05
IVP [g]	± 193,92 ± 28,44	± 192,49 ± 32,26	n.s.	± 182,71 ± 30,94	< 0,001
IVP [g/kg]	± 2,84 ± 0,41	± 2,81 ± 0,41		± 2,67 ± 0,39	
%IVP ₁	-	± 99,09 ± 4,97		± 94,10 ± 5,97	

Tabelle 8:

Abgeleitete Daten der drei Plasmavolumenmessungen mit Evans-Blue (EB I - EB III). Dargestellt sind die Verschwinderate (R) von Evans-Blue, die tatsächlich gemessene Plasmaproteinkonzentration (Prot-ist) und ihre prozentualen Abweichungen vom Kontrollwert (%Prot₁), die theoretisch vorausgesagte Plasmaproteinkonzentration (Prot-soll) und die Menge an intravasalem Protein (IVP) in Gramm und in Gramm pro Kilogramm Körpergewicht sowie deren prozentuale Abweichungen vom Kontrollwert.

also primär gegenüber der Realität zu einer Überschätzung des Plasmavolumens am Narkoseende (Tabelle 7). Daraus ergab sich sekundär eine Unterschätzung der Plasmaproteinkonzentration und eine Überschätzung des Quotienten-Prot ist/soll und damit der intravasalen Proteinmenge zu diesem Zeitpunkt. Die Zusammenhänge sind nochmals in Abbildung 13 dargestellt. Nach 30 Minuten Narkose lagen theoretisch vorausberechnete und tatsächlich gemessene Plasmavolumenänderung dicht beieinander und ebenso theoretisch vorausgesagte und tatsächlich gemessene Plasmaproteinkonzentration. In der Tat hatte sich die intravasale Proteinmenge gegenüber dem Ausgangswert zu diesem Zeitpunkt nicht sicher verändert. Unmittelbar nach Narkoseende lag das gemessene Plasmavolumen bei 90% der Kontrolle, das theoretisch vorausgesagte jedoch mit im Mittel bei 95,5% vom Ausgangswert und damit irrtümlich zu hoch. Dadurch wurde die Soll-Proteinkonzentration nicht hoch genug vorausgesagt und eine Konstanz der intravasalen Proteinmenge vorgetäuscht (Prot-ist/soll im Mittel 100,1%). Tatsächlich war es jedoch zu diesem Zeitpunkt zu einem statistisch sicheren Abfall der intravasalen Proteinmenge um im Mittel rund 6% gekommen.

Zusammenfassend ergeben die Messungen des Plasmavolumens mit Evans-Blue und abgeleiteter Größen im "geschlossenen System" nach 30 Minuten Narkose eher eine geringe Zunahme des Plasmavolumens mit dilutionsbedingter Abnahme der Plasmaproteinkonzentration und eher konstanter intravasaler Plasmaproteinmenge und unmittelbar nach Narkoseende eine Abnahme des Plasmavolumens um rund 10% und bei zwar ansteigender Plasmaproteinkonzentration ein Defizit an intravasalem Protein von rund 6% vom Ausgangswert. Das Erythrozytenvolumen blieb, wie zu erwarten ("geschlossenes System"), konstant. Die Verschwinderate

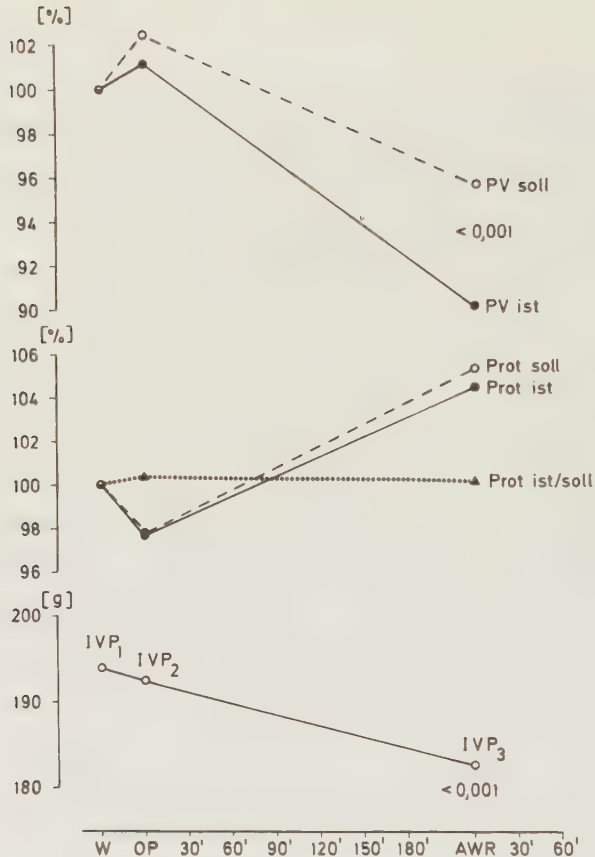


Abbildung 13:

Prozentuale Änderungen von tatsächlich gemessenem (PV ist) und theoretisch vorausgesagtem Plasmavolumen (PV soll), von gemessener (Prot ist) und vorausberechneter Plasmaprotein-konzentration (Prot soll) und dem Quotienten aus beiden nach 30 Minuten Narkose und nach Narkoseende. Außerdem ist die intravasale Proteinmenge (IVP) in Gramm dargestellt.

von Evans-Blue ging von im Mittel 10,8% pro Stunde im Wachzustand auf weniger als 50% unter Narkose und auf etwa 70% des Ausgangswerts unmittelbar nach Narkoseende zurück.

3.5. Zink im Plasma und im Erythrozyten

In Tabelle 9 links und in Abbildung 14 oben ist der Plasmazinkspiegel in Mikrogramm pro 100 ml Plasma zu verschiedenen Meßzeitpunkten dargestellt. Tabelle 9 rechts und Abbildung 14 Mitte zeigen den Verlauf des Plasmazinkspiegels, bezogen auf die Plasmaproteinkonzentration. Der Kontrollwert für den Plasmazinkspiegel für die 20 untersuchten Patienten im Wachzustand unmittelbar vor Mittelohreingriffen betrug im Mittel $74,7 \pm 9,6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Der höchste individuelle Kontrollwert betrug 90,5, der niedrigste 59,1 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Er war unter Narkose und Operation gegenüber dem Kontrollwert durchwegs erniedrigt. Der niedrigste Mittelwert betrug $71,1 \pm 7,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ nach 20 Minuten Operationszeit. Die Abnahmen des Plasmazinkspiegels gegenüber dem Kontrollwert waren nach 20 Minuten Narkosezeit sowie nach 10 bis 90 Minuten Operationszeit statistisch zu sichern. Interessanterweise lag der Plasmazinkspiegel unmittelbar nach Narkoseende und für etwa weitere 20 Minuten mit im Mittel maximal $78,4 \pm 12,0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ statistisch sicher über dem Kontrollwert, sank dann allerdings bis zum Ende der ersten postnarkotischen Stunde unter dem Kontrollwert ab.

Wie aus Abbildung 14 ersichtlich, zeigte der Plasmazinkspiegel, bezogen auf die Plasmaproteinkonzentration deutlich geringere Schwankungen. Der Kontrollwert betrug $11,3 \pm 1,9 \mu\text{g}/\text{g Protein}$, sank bis zur Mitte der Operations-

Plasma-Zn [µg/100 ml]				Plasma-Zn [µg/g Protein]			
	min	$\bar{x}$	$\pm s$ 2p		$\bar{x}$	$\pm s$ 2p	
K		74,67	9,61 -		11,32	1,86 -	
N	10	73,68	9,84		11,27	1,84	
	20	72,59	9,22 < 0,05		11,08	1,57	
	30	72,86	7,58		11,21	1,41	
OP	10	71,38	7,48 < 0,01		11,01	1,24	
	15	71,14	7,64 < 0,005		10,93	1,45 < 0,025	
	20	71,07	7,51 < 0,001		10,94	1,43 < 0,05	
	30	71,42	8,33 < 0,005		10,95	1,54	
	60	71,90	8,53 < 0,02		11,09	1,56	
	90	71,32	8,21 < 0,05		10,88	1,48	
	120	72,43	8,16		11,07	1,44	
	150	73,04	8,16		11,19	1,69	
	180	74,02	8,59		11,29	1,75	
AWR	0	78,38	11,99 < 0,05		11,35	1,77	
	10	78,03	12,25 < 0,05		11,18	1,84	
	15	77,32	11,19		10,99	1,63	
	20	78,00	11,15 < 0,05		11,19	1,69	
	30	75,69	10,24		10,98	1,60	
	60	72,02	9,35		10,60	1,60	

Tabelle 9:

Veränderungen des Plasmazinkspiegels in Mikrogramm pro 100 ml Plasma und in Mikrogramm pro Gramm Plasmaprotein während des Beobachtungszeitraums.

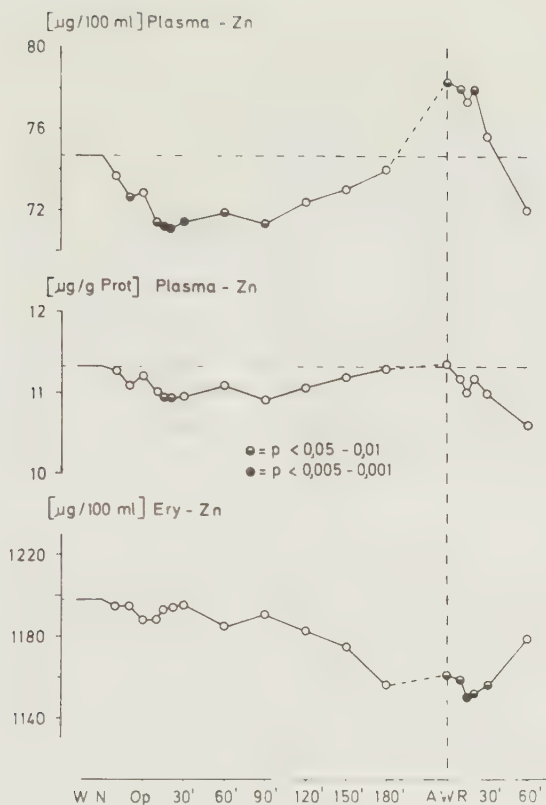


Abbildung 14:

Veränderungen der Plasmazinkkonzentration in Mikrogramm pro 100 ml Plasma und Mikrogramm pro Gramm Plasma-protein und der intraerythrozytären Zinkkonzentration. Symbole wie in Abb. 9.

zeit auf im Mittel etwa 10,9 $\mu\text{g/g}$ ab, lag am Narkoseende recht exakt im Bereich des Kontrollwerts und zeigte dann in der ersten postnarkotischen Stunde abfallende Tendenz. Es ist also ersichtlich, daß die leichte Erniedrigung des Plasmazinkspiegels unter Narkose und Operation, die im Mittel nur etwa 5% vom Ausgangswert ausmachte, bei Angabe der Plasmazinkkonzentration pro Volumen Plasma ebenso zum Ausdruck kommt wie bei Angabe des Plasmazinkspiegels pro Gramm intravasalen Proteins. Dagegen ist die Zunahme des Plasmazinkspiegels (in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$) unmittelbar nach Narkoseende bei Bezug auf die Plasmaproteinkonzentration nicht mehr sichtbar. Dies bedeutet, daß die Erhöhung des Plasmazinkspiegels nach Narkoseende eine ausreichende Erklärung in der Zunahme der Plasmaproteinkonzentration zu diesem Zeitpunkt findet.

In Tabelle 10 links und in Abbildung 14 unten ist das Verhalten der intraerythrozytären Zinkkonzentration dargestellt. Der Kontrollwert betrug $1198 \pm 114\ \mu\text{g}/100\text{ ml}$ Erythrozyten und zeigte während Narkose und Operation und in der frühen postnarkotischen Phase gering abfallende Tendenz. Der niedrigste Mittelwert betrug 15 Minuten nach Narkoseende $1149 \pm 131\ \mu\text{g}/100\text{ ml}$, entsprechend einem Abfall um 4,1% vom Kontrollwert. Die Abnahmen der erythrozytären Zinkkonzentration waren nur in der frühen postnarkotischen Phase statistisch zu sichern.

3.6. Plasmaosmolarität

Das Verhalten der Plasmaosmolarität bei den 20 untersuchten Patienten zeigt Tabelle 10 rechts und Abbildung 15 oben. Diese stieg von einem Kontrollwert von $280,3 \pm 4,1\text{ mosm/l}$ bis zur 3. Operationsstunde nahezu kontinuierlich bis auf im Mittel $282,5 \pm 4,4\text{ mosm/l}$ an. In der frühen postnarko-

Ery-Zn [$\mu\text{g}/100 \text{ ml}$]				Posmol [mosm/l]		
min.	$\bar{x}$	$\pm S$	2p	$\bar{x}$	$\pm S$	2p
K	1197,8	114,14	-	280,3	4,06	-
N 10	1194,2	116,06		280,1	3,66	
20	1194,9	107,41		280,6	3,89	
30	1187,4	124,91		280,9	4,43	
OP 10	1187,7	112,22		280,2	4,49	
15	1192,6	108,19		280,7	3,18	
20	1193,4	101,36		281,2	4,39	
30	1195,0	102,96		281,0	3,46	
60	1184,1	106,32		281,6	3,15	
90	1190,2	109,08		281,5	2,98	
120	1182,2	109,15		282,3	3,27	< 0,01
150	1174,4	112,42		282,3	4,60	
180	1155,8	132,92		282,5	4,41	
AWR 0	1160,9	131,95	< 0,02	285,7	4,77	< 0,001
10	1158,5	125,72	< 0,01	284,4	4,26	< 0,001
15	1149,2	131,27	< 0,005	284,1	4,58	< 0,001
20	1151,2	127,37	< 0,025	283,4	3,90	< 0,005
30	1155,7	123,67	< 0,02	283,5	4,40	< 0,001
60	1178,4	93,37		283,1	4,35	< 0,01

Tabelle 10:

Verhalten der intraerythrozytären Zinkkonzentration und der Plasmaosmolarität während des Beobachtungszeitraums.

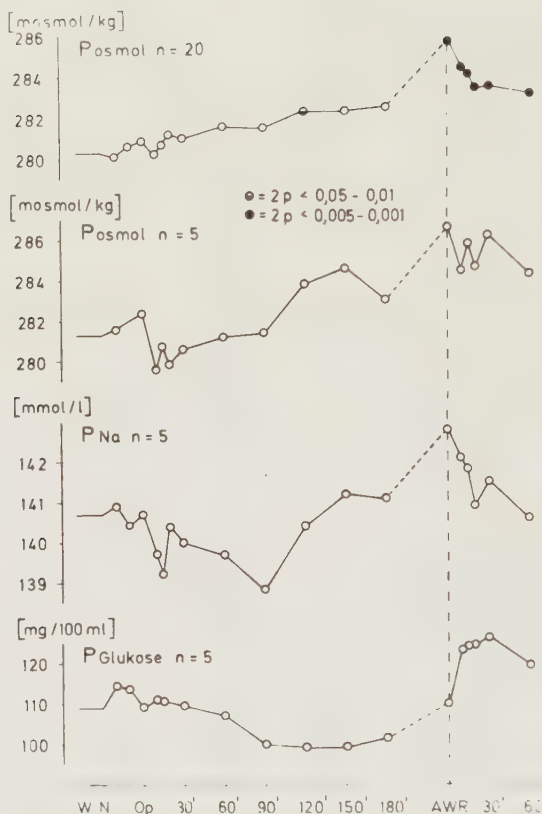


Abbildung 15:

Verlauf der Plasmaosmolarität bei allen 20 untersuchten Patienten und bei 5 dieser Patienten, bei denen auch Plasmanatrium- und Plasmaglukosekonzentration bestimmt wurden. Symbole wie in Abbildung 9.

tischen Phase war die Plasmaosmolarität mit Werten zwischen 283 und 286 mosm/l gegenüber dem Kontrollwert statistisch sicher erhöht. Zur Klärung dieses Befundes wurden bei den letzten 5 untersuchten Patienten zusätzliche Bestimmungen der Plasmanatriumkonzentration sowie der Plasmaglukose- und der Plasmaharnstoffkonzentration durchgeführt, da die Konzentration dieser drei Substanzen zusammen unter normalen Bedingungen mehr als 95% zur Gesamtplasmaosmolarität beiträgt. Die entsprechenden Befunde sind in Abbildung 15 und in Tabelle 11 und 12 dargestellt. Es ist ersichtlich, daß das Verhalten der Plasmaosmolarität bei diesen letzten fünf untersuchten Patienten dem des Gesamtkollektivs mit einem Anstieg um maximal rund 5 mosm/l sehr ähnlich war.

Die Plasmanatriumkonzentration sank unter Narkose und Operation zunächst etwas ab, stieg dann wieder auf das Ausgangsniveau an und lag unmittelbar bei Narkoseende, also zum Zeitpunkt der stärksten Erhöhung der Plasmaosmolarität um etwa 2 mmol/l über dem Ausgangswert, was in einer Zunahme der Plasmaosmolarität um rund 4 mosm/l resultieren muß, da das Kation Natrium ein entsprechendes Anion (meistens Chlorid) mit sich führt und die Natriumsalze in wässriger Lösung nahezu vollständig dissoziieren. Die Plasmaglukosekonzentration lag unter Narkose und Operation minimal unter und postnarkotisch minimal über dem Ausgangswert, wobei die maximalen Abweichungen vom Kontrollwert nur etwa 18 mg/100 ml ausmachten, was gerade eben 1 mosm/l entsprechen würde (180 mg Glukose = 1 mmol = 1 mosmol, 18 mg/100 ml = 180 mg/l = 1 mosm/l). Die Plasmaharnstoffkonzentration zeigte über die gesamte Beobachtungszeit langsam ansteigende Tendenz, wobei die maximale Abweichung vom Kontrollwert eine Stunde nach Narkoseende im Mittel etwa 5 mg/100 ml,

entsprechend knapp 1 mosm/l ausmachte (60 mg Harnstoff
 $= 1 \text{ mmol} = 1 \text{ mosm}$, $6 \text{ mg}/100 \text{ ml} = 60 \text{ mg}/1 = 1 \text{ mosm}/1$).

Zusammenfassend können wir also feststellen, daß der Anstieg der Plasmaosmolarität gegenüber dem Kontrollwert, insbesondere in der frühen postoperativen Phase, überwiegend durch einen Anstieg der Plasmanatriumkonzentration verursacht war, während die Änderungen der Plasma-glukose- und Plasmaharnstoffkonzentration die Plasma-osmolarität nur minimal beeinflussten.

		Posmol [mosm/l]		PNa [mmol/l]	
		n = 5		n = 5	
	min.	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$
K		281,3	3,76	140,7	0,89
N	10	281,6	3,78	140,9	1,65
	20	282,0	4,74	140,4	2,34
	30	282,4	5,46	140,7	1,77
OP	10	279,6	3,36	139,7	2,06
	15	280,8	3,27	139,2	2,06
	20	279,8	3,83	140,4	1,63
	30	280,6	3,36	140,0	1,44
	60	281,2	3,27	139,7	2,36
	90	281,4	3,05	138,8	1,76
	120	283,8	2,95	140,4	1,64
	150	284,6	2,07	141,2	2,22
AWR	180	283,0	4,56	141,1	1,81
	0	286,6	3,29	142,8	1,48
	10	284,4	4,51	142,1	1,62
	15	285,8	3,56	141,8	2,01
	20	284,6	4,39	140,9	1,55
	30	286,2	4,55	141,5	2,07
	60	284,3	2,06	140,6	3,03

Tabelle 11:

Plasmaosmolarität und Plasmanatriumkonzentration bei den letzten 5 untersuchten Patienten.

		PGlukose [mg/100 ml]		PUrea [mg/100 ml]	
		n = 5		n = 5	
	min.	$\bar{x}$	$\pm$	$\bar{x}$	$\pm$ S
K		109,0	24,82	27,8	10,52
N	10	114,6	31,61	28,0	11,47
	20	113,8	28,63	27,8	12,44
	30	109,2	25,78	29,0	11,11
OP	10	111,2	24,31	28,6	11,65
	15	110,6	22,29	29,0	10,49
	20	110,4	21,11	29,0	10,93
	30	109,8	21,83	29,0	10,79
	60	107,4	18,28	28,6	11,84
	90	100,2	11,99	28,6	10,71
	120	99,4	13,92	30,0	9,82
	150	99,6	14,28	30,4	11,59
	180	101,7	10,73	30,2	12,21
AWR	0	110,4	16,98	30,4	13,13
	10	123,2	24,87	31,4	12,36
	15	124,2	27,34	31,2	12,03
	20	124,4	30,73	31,6	13,01
	30	126,6	30,44	31,6	13,83
	60	119,5	32,03	33,0	12,79

Tabelle 12:

Plasmaglukose- und Plasmaharnstoffkonzentration während des Beobachtungszeitraums bei den letzten 5 untersuchten Patienten.

4. Diskussion

4.1. Das Modell der "isotonen" Haemodilution und Haemokonzentration - Bedeutung, Störmöglichkeiten und Anwendbarkeit

Zufuhr und Verlust von plasmaisotoner Flüssigkeit zum oder aus dem Intravasalraum und damit Veränderungen entsprechend dem "Dilutionsmodell" sind alltägliche physiologische Vorgänge. Man denke nur an die Aufnahme von plasmaisotoner Flüssigkeit aus dem Darm oder an die Ausscheidung von plasmaisotonem Urin über die Niere. Dabei ist zu berücksichtigen, daß das Plasma mit dem interstitiellen Raum über die Kapillarmembran frei kommuniziert, und daß sich ein Gewinn oder Verlust von isotoner Flüssigkeit in der Regel im Verhältnis 1:3 über Plasmavolumen und interstitiellen Raum aufteilt. Sicherlich viel ausgeprägter als unter physiologischen Bedingungen sind die Prozesse der isotonen Haemodilution und Haemokonzentration z.B. in der operativen Medizin und Intensivpflege, man denke nur an eine forcierte Infusionstherapie oder das polyurische Nierenversagen. Den wenigsten klinisch tätigen Medizinern dürften dabei die Zusammenhänge zwischen Blut- bzw. Plasmavolumen, Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration geläufig sein, wie sie in Abbildung 2 und 3 dargestellt sind. Trotzdem muß natürlich angenommen werden, daß diese theoretisch äußerst unproblematischen Gesetzmäßigkeiten speziell Interessierten, insbesondere wohl Physiologen, schon vor vielen Jahrzehnten bekannt waren. Allerdings ist es uns bisher nicht gelungen, in der Literatur eine Originalbeschreibung der Gesetzmäßigkeiten der isotonen Haemodilution und Haemokonzentration zu finden.

Der bemerkenswerteste Tatbestand ist dabei vermutlich, daß bei isotoner Dilution bzw. "Konzentrierung" von Vollblut die prozentualen Veränderungen von Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration zwar gleichsinnig, aber disproportional erfolgen, d.h., bei Dilution von Vollblut sinkt die Plasmaproteinkonzentration in Abhängigkeit vom Ausgangshaematokrit rascher als der Haematokrit, und bei Entzug von isotoner Flüssigkeit aus Vollblut steigt die Plasmakonzentration, wiederum haematokritabhängig, prozentual betrachtet rascher an als der Haematokrit. Allgemein gilt: Je höher der Ausgangshaematokrit, desto ausgeprägter sind die Veränderungen der Plasmaproteinkonzentration bei Dilution und Konzentrierung. Diese Zusammenhänge müssen speziell unter dem Aspekt des kolloidosmotischen Drucks im Plasma, z.B. bei akuter Haemodilution mit Kristalloiden oder bei der Behandlung eines Lungenödems mit forcierter Furosemiddiurese erhebliche klinische Konsequenzen haben.

Wie bereits angedeutet, kann das Dilutionsmodell in vivo in mehrfacher Weise gestört werden, so daß seine Gesetzmäßigkeiten nicht erfüllt sind. Die wichtigste Störmöglichkeit ist sicher das Nichtvorliegen eines "geschlossenen Systems" mit nicht konstantem Erythrozytenvolumen, z.B. während Blutungen oder Bluttransfusion. In solchen Situationen sind bei nennenswerten Verlusten oder Gewinnen von Erythrozyten Studien anhand des Dilutionsmodells nicht angebracht, da in keiner Weise aussagekräftig. Natürlich muß auch in der vorgelegten Studie ein minimaler Blutverlust aus dem Wundbett im Mittelohrbereich stattgehabt haben. Außerdem wurden mit den mehrfachen Blutentnahmen Erythrozyten entzogen. Dieser Verlust an Erythrozyten darf jedoch insgesamt so niedrig veranschlagt werden, daß er bei unseren Patienten die Gesetzmäßigkeiten

des Dilutionsmodells vermutlich nicht beeinflusst hat.

Wie wir in Kapitel 2.3. gesehen hatten, ist die Konstanz des Erythrozytenvolumens als wichtigste Praemisse des Dilutionsmodells auch dann nicht gegeben, wenn Erythrozyten während des Beobachtungszeitraums ihr Volumen ändern, kenntlich an kurzfristigen Änderungen des MCHC. In diesem Falle ist eine Haematokritänderung nicht nur auf Änderungen des Plasmavolumens, sondern auch auf eine Änderung der Erythrozytenmorphologie zurückzuführen, und letztere muß zunächst rechnerisch eliminiert werden, bevor Kalkulationen anhand des Dilutionsmodells stattfinden können. Sollen diese mit ausreichender Genauigkeit ausgeführt werden, so ist es demnach erforderlich, daß Haemoglobinkonzentration, Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration simultan gemessen werden. Über Häufigkeit und Ausmaß kurzfristiger und spontaner Schwankungen des Erythrozytenvolumens liegen offenbar bisher noch keine verbindlichen Angaben vor. Eine häufige Ursache dürften Schwankungen der extrazellulären Osmolarität sein, die osmotische Wasserflüsse in den oder aus dem Erythrozyten zur Folge haben. Weiterhin muß damit gerechnet werden, daß Erythrozyten unter den verschiedensten Bedingungen Wasser zusammen mit Natrium im Sinne einer wechselnden Aktivität der Ionenpumpen aufnehmen oder abgeben können.

Theoretisch könnte es noch eine dritte Möglichkeit geben, durch die eine Haematokritveränderung auftreten könnte, die nicht oder nicht ausschließlich durch Änderungen des Plasmavolumens verursacht ist. Es wurde gelegentlich die Hypothese vertreten (7), daß der Haematokrit, wie er in großen Blutgefäßen gemessen wird ("large vessel hematocrit", LVH), nicht repräsentativ für den mittleren Haematokrit in allen Blutgefäßen des Körpers sei ("whole body hematocrit", WBH). Diese Hypothese wurde primär aus simul-

tanen Messungen des Plasmavolumens und des Erythrozytenvolumens mit zwei verschiedenen Tracern abgeleitet. Demnach hätte das Blut, z.B. im Kapillarsystem des Gastrointestinaltrakts einen wesentlich höheren Plasmaanteil als Blut in den großen Gefäßen. Der "Ganzkörperhaematokrit" wäre dann nur etwa 90% des Haematokrits in den großen Gefäßen ($WBH/LVH = 0,9$). Würde diese Hypothese zutreffen, so müßte es theoretisch auch Situationen geben, unter denen sich während einer bestimmten Beobachtungszeit WBH/LVH ändern könnte. Damit hätte sich der Haematokrit trotz Konstanz des Erythrozytenvolumens geändert, und es ergäbe sich eine weitere Störmöglichkeit für das mathematische Dilutionsmodell. Inzwischen scheint sich jedoch allgemein die Meinung durchzusetzen, daß diese vermeintliche Differenz zwischen Haematokrit in den großen Gefäßen und dem "Ganzkörperhaematokrit" ein Artefakt ist, was auf den unterschiedlichen biologischen Eigenschaften der verschiedenen simultan angewendeten Tracer beruht (53).

Die Gesetzmäßigkeiten des Dilutionsmodells sind natürlich auch dann gestört, wenn die intravasale Proteinmenge während des Beobachtungszeitraums nicht konstant ist. Bekanntlich wird diese physiologischerweise durch die kapilläre Filtration der Plasmaproteine vom Intravasalraum in den interstitiellen Raum und durch den Rücktransport von Plasmaprotein aus dem Interstitium über die Lymphbahnen in den Plasmaraum auch unter physiologischen Bedingungen ständig moduliert (28, 47, 48). Eine Konstanz des intravasalen Proteinbestandes kann also nur dann erwartet werden, wenn kapilläre Filtration und Rücktransport der Plasmaproteine mit der Lymphe völlig aneinander angepaßt sind. Während nun die Konstanz des Erythrozytenvolumens für Betrachtungen anhand des Dilutionsmodells eine *conditio sine qua non* ist, schließen Änderungen der intravasalen

Proteinmenge eine Anwendung des Dilutionsmodells keinesfalls aus, sondern machen sie im Gegenteil eigentlich erst attraktiv. Denn bei gemessenen Veränderungen von Haemoglobinkonzentration, Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration können nun anhand des Dilutionsmodells nicht nur Änderungen des Plasmavolumens kalkuliert werden, sondern es kann auch anhand des Quotienten Prot-ist/soll die Frage entschieden werden, ob während eines Beobachtungszeitraums die intravasale Proteinmenge zu- oder abgenommen hat oder konstant geblieben ist.

Interessanterweise ist diese Art der Betrachtung von Situationen mit Haemodilution bzw. mit Haemokonzentration bisher in der Praxis äußerst selten angewendet worden. ROBARTS et al. (45) untersuchten mit dieser Methode abdominalchirurgische Patienten mit Pankreatitis, Ileus und Peritonitis und konnten zeigen, daß es mittels der einfachen Analyse von Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration gelingt, zwischen einem reinen Verlust von Extrazellulärflüssigkeit und der Kombination von Flüssigkeitsverlusten mit intravasalen Proteinverlusten zu differenzieren. ROBARTS et al. (44) analysierten mit dieser Methode auch Patienten mit intraabdominellen Eingriffen gegenüber Patienten mit extraabdominellen Eingriffen und konnten zeigen, daß intraabdominelle Eingriffe (Vagotomien und Cholecystektomien) im Gegensatz zu extraabdominellen Eingriffen neben Verlusten an Extrazellulärflüssigkeit auch zu Verlusten von Plasmaproteinen führten. LE QUESNE et al. (29) untersuchten nach diesem Modell auch Patienten mit Dumping-Syndrom, das bekanntlich nach Magenresektion und bei Anwesenheit großer Mengen niedermolekularer Kohlenhydrate im oberen Jejunum zu einem osmotischen Wasserfluß aus dem Plasma in das Darmlumen führt. Dabei führt die Reduktion des Plasmavolumens im

Sinne einer isotonen Haemokonzentration zur passageren Hypovolaemie, die die Hauptbeschwerden des Dumping-Syndroms erklärt. Die Autoren fanden bei ihren magenresezierten Patienten mit Dumping-Syndrom nach peroraler Gabe hypertoner Glukoselösung eine Zunahme von Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration, die den Gesetzmäßigkeiten des Dilutionsmodells voll und ganz entsprachen. BOND und PARSONS (3) beobachteten nach Einleitung einer Kombinationsnarkose mit Thiopental und Halothan eine Abnahme von Haemoglobinkonzentration und Haematokrit im Sinne einer Zunahme des Blutvolumens um rund 3%. Die simultan gemessenen Abnahmen der Plasmaproteinkonzentration entsprechen dem Modell einer isotonen Haemodilution. Wir kalkulierten aus den Daten das Verhältnis Prot-ist/soll zu 101%.

Die Befunde von KAPSER (27) zur Frage der isotonen Haemodilution und Haemokonzentration bei Mittelohreingriffen, die diese Studie initiierten, sollen unter Kapitel 4.2. diskutiert werden. REISER (43) hat unlängst in unserem Labor die Frage überprüft, inwieweit bei 16 abdominalchirurgischen Patienten bei praenarkotischer Volumenexpansion mit Vollelektrolytlösung und bei Furosemiddiurese in der frühen postnarkotischen Phase die Gesetzmäßigkeiten der isotonen Haemodilution bzw. Haemokonzentration wieder gefunden werden konnten. Sie erzielte bei rascher Infusion von etwa 30 ml/kg Körpergewicht innerhalb von 30 Minuten maximale Zunahmen des Plasmavolumens auf etwa 125% vom Ausgangswert und unter Furosemiddiurese maximale Abnahmen des Plasmavolumens bis auf etwa 90% vom Ausgangswert. Unter akuter Volumenexpansion lag der Quotient Prot-ist/soll im Mittel zwischen 98,0 und 100,5%. Allerdings wurden keine Korrekturen nach Ausgangs-MCHC vorgenommen. Da dieser während der Volumenexpansion absank, vermutete die Autorin bereits, daß der Abfall von Prot-ist/soll unter 100% eher durch den Abfall von MCHC vorgetäuscht als

durch Verlust von intravasalem Protein verursacht war. Nach im Mittel 70 Minuten Narkose, aber vor Operationsbeginn, und bei immer noch deutlich erhöhtem Plasmavolumen lag in den geschilderten Untersuchungen Prot-ist/soll bei im Mittel 98,6%. 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Bolusinjektion von etwa 50 mg Furosemid lag Prot-ist/soll im Mittel bei 97,0%, 98,8%, 100,0% und 99,6%. Insgesamt kam die Autorin zu dem Ergebnis, daß unter den geschilderten Bedingungen und bei erheblichen Änderungen des Plasmavolumens die Gesetzmäßigkeiten der isotonen Haemodilution und Haemokonzentration ganz hervorragend erfüllt waren.

4.2. Veränderungen von Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration unter dem Aspekt des Dilutionsmodells

Wie aus Abbildung 9 erinnerlich, nahm in der frühen postnarkotischen Phase die mittlere korpuskuläre Haemoglobinkonzentration (MCHC) gegenüber dem Kontrollwert ab, was einer geringen Volumenzunahme der Erythrozyten entspricht. Wenn diese Veränderungen auch nicht statistisch zu sichern waren, so ist die Tendenz doch ganz eindeutig. Dabei erniedrigte sich, entsprechend Tabelle 4, der Mittelwert für MCHC von der Kontrolle von 31,88 g/100 ml auf 31,16 g/100 ml unmittelbar nach Narkoseende. KAPSER (27) fand seinerzeit bei einem ganz ähnlichen Meßansatz einen Kontrollwert für MCHC von 31,51 g/100 ml und einen ebenfalls nicht statistisch sicheren Abfall auf im Mittel 31,13 g/100 ml 30 Minuten nach Narkoseende. Leider wurden seinerzeit Messungen unmittelbar nach Erreichen des Aufwachraums, die ja offenbar entsprechend Abbildung 9-11 die aufschlußreichsten Ergebnisse bieten, nicht durchgeführt. So kann die Frage nicht entschieden werden, ob nicht auch in den Untersuchungen von KAPSER der Mittelwert für MCHC unmit-

telbar nach Narkoseende noch stärker unter den Ausgangswert abgesunken war als 30 Minuten nach Narkoseende.

Die Ursachen für die Abnahme von MCHC und damit ein "Aufquellen" der Erythrozyten unmittelbar nach Narkoseende sind völlig unklar. Osmotische Wasserflüsse durch ein plötzliches Absinken der extrazellulären Osmolarität kommen nicht in Betracht, da entsprechend Tabelle 10 und Abbildung 15 ganz im Gegenteil nach Narkoseende die Plasmaosmolarität, wenn auch nicht bedeutend, so doch statistisch signifikant angestiegen war. Eine Aufnahme von Wasser und Natrium in den Erythrozyten durch Abnahme der Aktivität der intrazellulären Pumpen gerade zu diesem Zeitpunkt, d.h. unmittelbar mit Erwachen aus der Narkose, muß als Erklärungsmöglichkeit mehr als spekulativ bleiben.

Die gleichsinnigen und signifikanten Abnahmen von Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration mit Beginn der Narkose (entsprechend Abbildung 9-11) mit Erreichen von Minimalwerten etwa 45-60 Minuten nach Narkosebeginn und mit Einstellung eines neuen, gegenüber dem Kontrollwert erniedrigten, Niveaus bis zum Operationsende wurden in ganz ähnlicher Weise auch schon von KAPSER beschrieben (siehe dazu im Folgenden auch Abbildung 17). Sie deuten darauf hin, daß durch die Narkose im "geschlossenen System" ein geringer Einstrom von, im wesentlichen proteinfreier, interstitieller Flüssigkeit in den Intravasalraum erfolgen könnte, der schließlich zu einer mittleren Zunahme des Plasmavolumens um etwa 4% führt. Die Diskussion dieses Phänomens anhand unserer Ergebnisse der Plasmavolumenmessung mit Evans-Blue und im Lichte von Ergebnissen aus der Literatur sollen weiter unten erfolgen.

Besonders bemerkenswert erscheint der sprunghafte Anstieg von Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration mit Erwachen aus der Narkose. Daß dieser relativ plötzlich erfolgt, soll mit Abbildung 16 und Tabelle 13 belegt werden. Hier wurde eine Gruppe von 11 Patienten, bei denen zwischen der letzten Messung unter der Operation und der ersten Messung im Aufwachraum nur ein Zeitraum von im Mittel 20 Minuten lag, mit einer zweiten Gruppe von 9 Patienten verglichen, bei denen durch längere Operationszeiten ein mittleres Zeitintervall von etwa 80 Minuten entstand. Es ist ersichtlich, daß bei annähernd gleichen Ausgangswerten für Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration unter der Operation die prozentualen Anstiege mit Erwachen aus der Narkose bei kurzem und langem Zeitintervall etwa gleich ausgeprägt ausfielen. Es ist demnach anzunehmen, daß die Anstiege von Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration nach Operationsende relativ rasch erfolgen und durch nichts anderes verursacht sind als durch den Umstand, daß der Patient aus der Narkose erwacht. Auf jeden Fall müssen sie im Sinne einer raschen Abnahme des Plasmavolumens am Narkoseende interpretiert werden, wobei das Maximum dieser Veränderungen schon mit Erreichen des Aufwachraums erreicht oder vielleicht sogar schon überschritten ist und offenbar in der ersten postnarkotischen Stunde bereits eine langsame, "endogene" Wiederauffüllung des Plasmavolumens erfolgt. Der Eindruck der Abnahme des Plasmavolumens im "geschlossenen" System nach Narkoseende wurde auch bereits von KAPSER geäußert. Allerdings waren seine Befunde nicht so eindeutig, da seinerzeit Messungen unmittelbar nach Narkoseende nicht durchgeführt wurden.

Wenn sich anhand des Dilutionsmodells im "geschlossenen System" Divergenzen zwischen aufgrund von Veränderungen des korrigierten Haematokrits vorausgesagter Plasma-

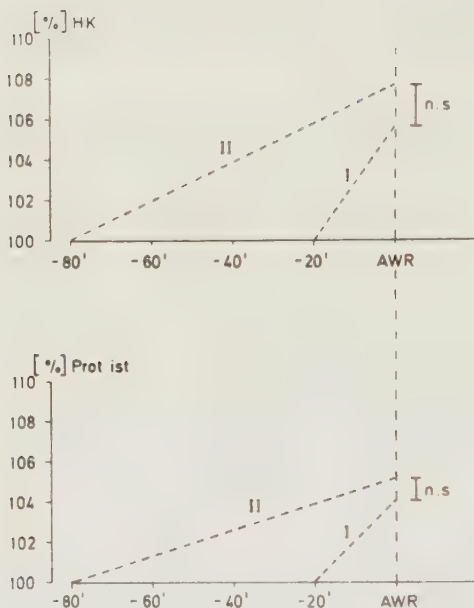


Abbildung 16:

Prozentuale Veränderungen von Haematokrit und Plasma-proteinkonzentration vom letzten Wert unter Narkose bis zum ersten Wert im Aufwachraum in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zwischen den beiden Blutentnahmen.

I = 11 Patienten mit im Mittel etwa 20 Minuten Differenz,

II= 9 Patienten mit im Mittel 80 Minuten Differenz.

Siehe dazu auch Tabelle 13.

	kurze Intervalle (n = 11)	lange Intervalle (n = 9)
Δt [min]	19,3 ± 7,1	79,4 ± 56,6
Hk-OP. [Vol%]	41,93 ± 4,23	43,43 ± 2,99 n.s.
Hk-AWR [Vol%]	44,34 ± 5,23	46,69 ± 2,83
Hk-AWR [%]	105,60 ± 2,86	107,61 ± 3,65 n.s.
Prot-OP. [g/100 ml]	6,55 ± 0,42	6,73 ± 0,60 n.s.
Prot-AWR [g/100 ml]	6,81 ± 0,36	7,06 ± 0,51
Prot-AWR [%]	104,03 ± 5,40	105,14 ± 3,87 n.s.

Tabelle 3:

Vergleich der Veränderungen von Haematokrit und Plasmaprotein-konzentration vom letzten Wert unter Narkose und Operation zum ersten Wert im Aufwachraum in einer Gruppe von 11 Patienten mit kurzem Intervall zwischen den beiden Meßpunkten gegen-über einer Gruppe von 9 Patienten mit relativ langem Zeit-intervall. Die Anstiege beider Parameter sind in den beiden Gruppen statistisch nicht unterschieden.

proteinkonzentration (Prot-soll) und tatsächlich gemessener Plasmaproteinkonzentration (Prot-ist) ergeben, u.a. kenntlich an einem sicheren Abweichen von Prot-ist/soll von 100%, so läßt dies den Schluß zu, daß zu diesem Zeitpunkt die intravasale Proteinmenge gegenüber der Ausgangssituation zu- oder abgenommen hat. Entsprechend Abbildung 11 würde dies für unsere Untersuchungen bedeuten, daß unmittelbar mit Narkoseende im "geschlossenen System" die intravasale Proteinmenge unter den beschriebenen Bedingungen um maximal 3-4% zunahm, was einem Gewinn von etwa 6-8 g Eiweiß im Intravasalraum entsprechen würde. Dies könnte z.B. durch eine rasche Abnahme der kapillären Filtrationsrate der Plasmaproteine mit Narkosebeginn (siehe unten) bei zunächst noch wenig geänderten Lymphrücktransport zustande kommen. Am Narkoseende hat es den Anschein, als ob es gegenüber dem letzten Wert unter der Operation, allerdings nicht gegenüber dem Kontrollwert, zu einer ebenfalls eher geringen Abnahme der intravasalen Proteinmenge gekommen wäre. Hier muß allerdings daran erinnert werden, was unten auch nochmals diskutiert wird, daß über das Dilutionsmodell die Abnahme des Plasmavolumens am Narkoseende gegenüber den Messungen unterschätzt wurde. Dies hatte ja zur Folge, daß auch eine tatsächlich stattgehabte Abnahme der intravasalen Proteinmenge gegenüber dem Kontrollwert am Narkoseende über das Dilutionsmodell nicht erkannt werden konnte.

In Abbildung 17 sind die eben rekapitulierten Befunde zu vergleichbaren Zeitpunkten mit den Ergebnissen der Studie von KAPSER (27) verglichen worden. Dabei sind die Tendenzen absolut vergleichbar. Allerdings waren die Abnahmen im Haematokrit und damit auch in der Plasmaproteinkonzentration seinerzeit etwas ausgeprägter als in der vorliegenden Studie. Bei Ungleichheit der Haema-

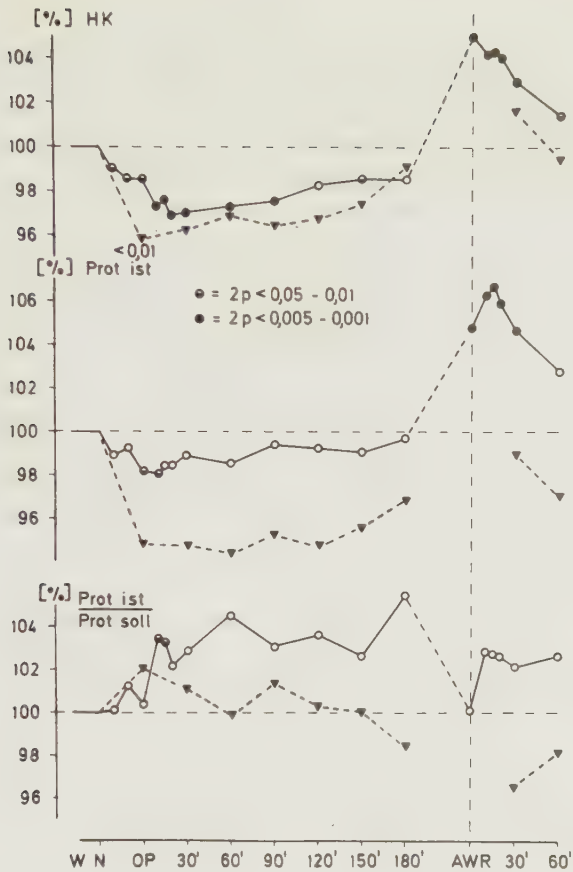


Abbildung 17:

Vergleich von geressenem Haematokrit, gemessener Plasma-proteinkonzentration und dem Quotienten "Prot ist/soll" zwischen eigenen Befunden (durchgezogene Linien) und den Ergebnissen von KAPSER (27) (gestrichelte Linien).

tokritwerte wurde bei der Plasmaproteinkonzentration bewußt auf einen statistischen Vergleich beider Kollektive verzichtet. Auch KAPSER fand die intravasale Proteinmenge aufgrund von Berechnungen nach dem Dilutionsmodell während der Narkose minimal erhöht, zumindest aber gegenüber dem Kontrollwert nicht erniedrigt. Postoperativ vermutete er eine Abnahme der intravasalen Proteinmenge, führte allerdings, wie dargelegt, keine Korrekturen des Haematokrits nach Ausgangs-MCHC durch. Hätte er dies getan, so wäre auch in seiner Studie Prot - ist/soll postoperativ nicht unter 100% abgesunken. Insgesamt ergeben sich bezüglich Prot-ist/soll zwischen unseren Ergebnissen und der Studie von KAPSER trotz etwas unterschiedlicher Methodik keine statistisch sicheren Unterschiede, und man darf feststellen, daß die hier vorgelegten Ergebnisse die Befunde und Schlußfolgerungen von KAPSER sehr gut bestätigen.

4.3 Die Plasmavolumenmessung mit Evans-Blue

Messungen des Plasmavolumens nach dem Indikatorverdünnungsprinzip mit Hilfe von Farbstoffen wurden erstmals 1915 durchgeführt (16). Die Eigenschaften, die schließlich dazu führten, daß sich der Farbstoff T-1824 (Evans-Blue) praktisch ausschließlich für die Plasmavolumenbestimmung durchsetzte, wurden im methodischen Teil schon ausführlich gewürdigt. Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß bis vor kurzer Zeit der große Nachteil der Evans-Blue-Methode darin bestand, daß von der Extinktion des gefärbten Plasmas ein "background", der der optischen Dichte des ungefärbten Plasmas entspricht, abgezogen werden mußte, und daß dieser "background" (oder "blank density") von Probe

zu Probe so sehr schwankt, daß er für jede gefärbte Probe aufs Neue festgelegt werden muß (37). Anderenfalls, d.h. wird ein "Leerwert" des ungefärbten Plasmas vor Injektion des Farbstoffs festgelegt und dann sozusagen "mitgeführt", ist die Fehlerbreite der Methode mindestens $\pm 15\%$ (52). Dabei ist mit besonders hohen Schwankungen der "blank density" bei primär starker Trübung des Plasmas, wie z.B. bei Lipaemie zu rechnen (52). Auch eine mäßige Haemolyse verfälscht die Evans-Blue-Methode, da Haemoglobin mit einem Absorptionsmaximum bei etwa 580 nm auch bei 620 nm eine beträchtliche Extinktion des Plasmas bewirkt (16). Dies veranlaßte mehrere Autoren, die Extraktion des Blaufarbstoffs aus dem Plasma vorzuschlagen, eine sehr aufwendige Methode (36, 55). Wir betrachten es als das große Verdienst von LINDERKAMP (33), die von GAEBLER (15) und NIELSEN und NIELSEN (37) erarbeiteten Befunde zur linearen Zunahme der Extinktion ungefärbten Plasmas mit abnehmender Wellenlänge in eine klinisch praktikable Methode zur Plasmavolumenmessung mit Evans-Blue umgesetzt zu haben. Dabei ist der entscheidende Punkt, daß praktisch alle menschlichen Seren einer linearen Korrelation zwischen der Extinktion bei 740 und 620 nm gehorchen, und daß von der Extinktion jeder gefärbten Plasmaprobe bei 740 nm, also außerhalb der Absorption von Evans-Blue, auf den Leerwert ("background", = "blank density") der gleichen Probe bei 620 nm, also beim Absorptionsmaximum von Evans-Blue, geschlossen werden kann. Liegt diese Korrelation (siehe dazu Abbildung 7) für ein Labor und ein Spektrofotometer einmal fest, so kann sie für jedes anfallende gefärbte Plasma zur Bestimmung des Leerwerts herangezogen werden, sofern nur die Extinktion der betreffenden Probe unmittelbar nacheinander bei 740 und 620 nm gemessen

wird.

Die in Abbildung 7 dargestellte Regression, die in unserem Labor Gültigkeit hat, mit der Beziehung:

$$E620 \text{ leer} = 1,2926 \times E740 + 0,0447$$

weicht geringfügig von der von LINDERKAMP et al. (33) für Neugeborene und Säuglinge angegebenen Beziehung:

$$E620 \text{ leer} = 1,426 \times E740 + 0,0030$$

ab. Eine Ursache dafür können wir nicht finden. LINDERKAMP et al. (33) vermuteten, daß die Beziehung von Fotometer zu Fotometer variieren könnte, was jedoch für einunddieselben Plasmaproben unseres Wissens bisher nicht geprüft wurde.

In Abbildung 7 wird deutlich, daß in den meisten der hier untersuchten (ungefärbten) Plasmaproben von Patienten unserer Klinik die Extinktion bei 620 nm unter 0,5 lag, daß aber auch in Einzelfällen Extinktionen um 1,0 gefunden wurden. Diese hohe optische Dichte des ungefärbten Plasmas dürfte in erster Linie durch die vermehrte Anwesenheit von Lipoiden verursacht sein und läßt sich, wie Tabelle 14 zeigt, durch ein zweites Zentrifugieren des Plasmas nach Trennung von den Erythrozyten herunterdrücken. So wurde bei den ersten 7 der hier beschriebenen Patienten im Plasma nach einfachem Zentrifugieren des Patientenblutes für 10 Minuten eine mittlere Extinktion des gefärbten Plasmas bei 620 nm von 0,585 gefunden. Gleichzeitig ergab sich (aus der Messung bei 740 nm) eine "blank density" bei

620 nm von maximal 0,358, minimal 0,241 und im Mittel 0,292. Das heißt, die optische Dichte des ungefärbten Plasmas betrug nach einmaligem Zentrifugieren zwischen 59,0 und 38,0% (im Mittel etwa 50%) derjenigen des gefärbten Plasmas. Bei den letzten 13 der hier beschriebenen Patienten wurde das Plasma nochmals für 10 Minuten zentrifugiert und der Überstand im Spektralfotometer gemessen. Es ist aus Tabelle 14 klar ersichtlich, daß die optische Dichte des ungefärbten Plasmas bei 620 nm damit um mehr als die Hälfte reduziert werden konnte und diese nun nur noch zwischen 29,0 und 22,3% der Extinktion des gefärbten Plasmas schwankte. Ein zweimaliges Zentrifugieren wird daher dringend empfohlen. Auch SENN und KARLSON (52) wiesen schon darauf hin, daß die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse sich mit Verlängerung der Zentrifugierzeit verbesserte.

Die Blutentnahme und Messung der Farbstoffkonzentration im Plasma 10, 15, 20, 30 und 60 Minuten nach Injektion des Farbstoffs mit semilogarithmischer Extrapolation auf die Zeit Null führt zu exakten Ergebnissen und erlaubt die Festlegung der Verschwinderate (R) von mit Farbstoff markiertem Albumin aus dem Intravasalraum für die erste Stunde nach Farbstoffinjektion. Dies Vorgehen ist für wissenschaftliche Untersuchungen unerläßlich, auf der anderen Seite aber so arbeitsaufwendig, daß es nach unserer Meinung für die klinische Routine unbrauchbar wird. Hier erhebt sich die Frage, ob nicht eine einzige Blutentnahme ebenfalls zu brauchbaren Ergebnissen führt. Der Zeitpunkt dieser Blutentnahme muß auf jeden Fall nach kompletter Durchmischung des Farbstoffs im Plasma liegen. Nach Untersuchungen von GIBSON und EVANS (16) und GREGERSEN (20) liegt die Mischungszeit von Evans-Blue im Plasma normalerweise unter 10 Minuten,

	1x Zentrifugieren (n = 7)	2x Zentrifugieren (n = 13)
E620- voll (mean)	+ 0,585 - 0,175	+ 0,434 - 0,069
E620-"blank" max.	+ 0,358 - 0,153	+ 0,126 - 0,035 < 0,001
min.	+ 0,241 - 0,124	+ 0,097 - 0,022 < 0,001
mean	+ 0,292 - 0,136	+ 0,110 - 0,027 < 0,001
E620-"blank" (% vom Vollwert max.)	+ 59,0 - 9,6	+ 29,0 - 5,7 < 0,001
min.	+ 38,8 - 9,6	+ 22,3 - 3,5 < 0,001

Tabelle 14:

Extinktion von Plasma am Fotometer bei 620 nm nach Erst-injektion von Evans-Blue (E620-voll) und hochgerechnete Extinktion der ungefärbten Plasmaproben (Maxima, Minima und Mittelwerte) in Absolutwerten und in Prozent vom Vollwert nach einmaligem und zweimaligem Zentrifugieren. Es wird deutlich, daß "background" oder "blank density" durch zweifaches Zentrifugieren im Vergleich zum Vollwert herabgesetzt werden kann, und daß damit auch Schwankungen im "background" von Probe zu Probe deutlich abnehmen.

nach JEGIER et al. (26) bei Neugeborenen sogar unter 5 Minuten. Allerdings kann die Mischungszeit z.B. bei Herzinsuffizienz auf über 15 Minuten zunehmen. GREGERSEN (20) und SCHULTZ et al. (49) fanden eine gute Übereinstimmung der Plasmavolumenmessung durch Extrapolation mit der aus einer 10-Minuten-Blutprobe. Wir würden einen 15-Minuten-Wert vorziehen und fanden ebenfalls in unseren Untersuchungen eine enge Beziehung zwischen Plasmavolumen mittels Extrapolation (PV_0) und Plasmavolumen aus dem 15-Minuten-Wert (PV_{15}), entsprechend:

$$PV_{15} = 1,0006 \times PV_0 + 91,35 \text{ (ml)}$$

$$n = 60, r = 0,9793.$$

Dies bedeutet, daß z.B. bei einem PV_0 von 3000 ml das Plasmavolumen aus einer 15-Minuten-Probe im Mittel um 93 ml oder 3% höher liegen würde. Dies ist absolut verständlich, wenn man bedenkt, daß unsere mittlere Verschwinderate von Evans-Blue aus dem Plasma bei etwa 0,2% pro Minute, entsprechend 3% pro 15 Minuten lag. Das heißt nichts anderes, als daß die Plasmakonzentration 15 Minuten nach Injektion gegenüber dem theoretischen Wert zur Zeit Null im Mittel um 3% abgenommen hat, womit nach der Formel

$$V = \frac{M}{C}$$

aus dem 15-Minuten-Wert ein um im Mittel 3% höheres Plasmavolumen resultieren muß. Nimmt man dies in Kauf, so scheint uns für klinische Belange die Bestimmung des Plasmavolumens aus einer 15-Minuten-Probe vertretbar.

In der Regel wird das Plasmavolumen nicht in Millilitern oder Litern ausgedrückt, sondern auf Körpergewicht oder

Körperoberfläche bezogen. Wir fanden bei Bezug auf das Körpergewicht Standardabweichungen für das 1.-3. Plasmavolumen von $\pm 16,3$, $\pm 15,1$ und $\pm 14,2\%$ vom Mittelwert und bei Bezug auf die Körperoberfläche Standardabweichungen von $\pm 13,3$, $\pm 13,9$ und $\pm 13,6\%$ vom Mittelwert. Wir kommen damit zu dem Ergebnis, daß der Bezug von Plasmavolumen bzw. Blut- und Erythrozytenvolumen auf das Körpergewicht zu nicht weniger repräsentativen Werten führt als der Bezug auf die Körperoberfläche und damit aufgrund einfacheren Vorgehens vorzuziehen ist. Zu diesem Ergebnis kam auch GREGERSEN (20), der seinerzeit die Evans-Blue-Methode sogar als Routineverfahren zur Anwendung in der Kriegsmedizin empfahl.

Wir fanden entsprechend Tabelle 7 und 8 einen Ausgangswert für das Plasmavolumen bei 20 sonst gesunden HNO-Patienten beiderlei Geschlechts von $43,02 \pm 6,31$ ml/kg bei einer Verschwinderate von $0,18 \text{ min}^{-1}$ (entsprechend 10,8% pro Stunde) und einem intravasalen Proteinbestand von $2,84 \pm 0,41$ g/kg. Die angegebenen Zahlen scheinen uns als "Normalwerte" absolut repräsentativ zu sein. So fanden FINSTERER et al. (10) für den Hund mit der RIHSA-Methode ein Ausgangsplasmavolumen von $48,7 \pm 6,1$ (n = 62) bei einer Verschwinderate von $14,6 \pm 9,2\%$ pro Stunde, und SCHAD und BRECHTELSBAUER (47) ebenfalls am Hund mit der RIHSA-Methode für das Plasmavolumen $45,7 \pm 6,74$ (n = 37), für die Verschwinderate $0,00219 \pm 0,00121 \text{ min}^{-1}$ und für den intravasalen Proteinbestand $2,69 \pm 0,38$ g/kg. GREGERSEN (20) gab für den Menschen den Normalwert für das Plasmavolumen mit 45 ml/kg an (Evans-Blue), LINDERKAMP und DEHNERT-HILSCHER (32) fanden für präoperative Patienten eben-

falls mit Evans-Blue $49,5 \pm 1,2$ ml/kg und REISER (43) gab in unserem Labor unlängst für 10 abdominalchirurgische Patienten praeoperativ $45,84 \pm 6,63$ ml/kg und einen intravasalen Proteinbestand von $2,80 \pm 0,38$ g/kg an. SCHULTZ et al. (49) fanden bei der Evans-Blue und RIHSA-Methode gleiche Verschwinderaten um 11% pro Stunde.

4.4 Interpretation unserer Ergebnisse der Plasmavolumenmessung mit Evans-Blue und abgeleiteter Größen

Wie aus Tabelle 7 und 8 und Abbildung 12 und 13 erinnerlich, maßen wir nach 30 Minuten Neuroleptanalgesie das Plasmavolumen zu $101,1 \pm 6,2\%$ vom Ausgangswert und die intravasale Proteinmenge zu $99,1 \pm 5,0\%$ vom Ausgangswert. Beide Ergebnisse zeigten keinen statistisch sicheren Unterschied zum Kontrollwert. Aus dem unmittelbar mit Narkosebeginn sichtbaren Abfall von Haemoglobinkonzentration, Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration (entsprechend Abbildung 9-11) hatten wir allerdings einen indirekten Hinweis dafür, daß im Mittel das Plasmavolumen maximal um etwa 6% gegenüber dem Ausgangswert zugenommen hatte. Aus dem Verlauf von Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration kann man jedoch schließen, daß die maximalen Veränderungen des Plasmavolumens noch nicht nach 30 Minuten Narkose, sondern erst zwischen 45 und 90 Minuten nach Narkosebeginn erreicht werden. Retrospektiv wurde also in der vorgelegten Untersuchung die zweite Plasmavolumenmessung um etwa eine halbe Stunde zu früh durchgeführt und somit war möglicherweise die Objektivierung größerer und vielleicht sogar signifikanter Zunahmen des Plasmavolumens unter der von uns gewählten Anaesthesie nicht möglich.

Befunde zur Frage der Beeinflussung des Plasmavolumens durch die Anaesthetie liegen immer noch nicht in allzu großer Zahl vor und sind sicherlich nicht zuletzt deshalb etwas unübersichtlich, weil große Unterschiede in den einzelnen Studien bezüglich Spezies, Anaesthesiedauer, Anaesthesieverfahren, Ausgangsplasmavolumen und haemodynamischer Veränderungen durch die Anaesthetie bestehen. Mc ALLISTER (34) beschrieb bereits 1938 bei nicht splenektomierten Hunden eine Abnahme des Plasmavolumens (Evans-Blue) um im Mittel 11% nach einer Stunde Narkosedauer. PRICE et al. (41) fanden beim Menschen nach Praemedikation mit Morphin eine Zunahme des Plasmavolumens (Evans-Blue) um 6%, unter tiefer Cyclopropannarkose (erhöhter Blutdruck!) eine Abnahme um 8,8%, im Exzitationsstadium einer Äthernarkose eine Abnahme des Plasmavolumens um 9,6%, in der späten Äthernarkose eine Abnahme um 4,9% und unter Thiopental-Lachgasnarkose eine Zunahme um 3%. Allgemein beschrieben diese Autoren unter Narkose ein gegensinniges Verhalten von Plasmavolumen auf der einen Seite und arteriellem und peripher venösem Druck auf der anderen Seite.

PAYNE et al. (39) fanden bei 12 Patienten nach nur zehnminütiger tiefer Halothan-Mononarkose eine signifikante Zunahme des Blutvolumens (Evans Blue) um 14%. GRABLE et al. (17) beschrieben bei Messung des Plasmavolumens mit RIHSA eine nicht signifikante Zunahme nach 30 Minuten Cyclopropannarkose um 4,1% und eine signifikante Zunahme nach 30 Minuten Halothannarkose um 11,9%. MORSE et al. (35) fanden bei Messung des Blutvolumens mit Chrom-51-markierten Erythrozyten keine Änderung desselben unter tiefer Halothannarkose bis

zu 100 Minuten nach Narkosebeginn. O'BRIEN und HEATH (38) fanden bei Schafen keine Änderung des Plasmavolumens (RIHSA) nach 30 Minuten Cyclopropan-, Halothan- oder Thiopentalnarkose. Die Befunde von BOND und PARSONS (3) wurden bereits kurz angesprochen. Zwar wurden von diesen Autoren keine Blutvolumenmessungen durchgeführt, doch fanden sie, ähnlich wie wir, bei 12 Patienten unter Narkose eine Abnahme von Haemoglobinkonzentration, Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration. Wir kalkulierten aus ihren Daten eine Zunahme des Plasmavolumens um 6% und Prot-ist/soll zu 102,4%. Schließlich beschrieben LINDERKAMP und DEHNERT-HILSCHER (32) bei Patienten, die sich einer Coxarthrose-Operation unterziehen mußten, nach 20 Minuten Neuroleptanalgesie statistisch sichere Zunahmen des Plasmavolumens (Evans Blue) um 4-5%.

FINSTERER et al. (11,12) beschrieben beim primär im Wachzustand mit isotoner Kochsalzlösung volumenexpandierten Hund eine Abnahme des Plasmavolumens um 15-25% nach 6stündiger Lachgas-, Thiopental-, Halothan- und Methoxyflurannarkose. Gleichzeitig nahm auch die intravasale Proteinmenge bedeutend ab, so daß die Autoren seinerzeit den Begriff der "proteinverlierenden Narkosen" gebrauchten. Nach 6 Stunden Neuroleptanalgesie und fortlaufender Volumenzufuhr (13) fanden sie das Plasmavolumen unverändert, was aber offenbar dadurch bedingt war, daß unter der Neuroleptanalgesie im Gegensatz zu den oben genannten Anaesthesieverfahren die Retention von Wasser und Natrium weiterhin zugenommen hatte. Die Autoren äußerten die Vermutung, daß die von ihnen beobachteten Abnahmen des Plasmavolumens unter Narkose entweder durch Zunahme der kapillären Filtra-

tion oder durch Abnahme des Lymphtransports der Proteine oder durch eine Kombination von beiden verursacht worden seien. Zu diesem Problem lieferten die Untersuchungen von SCHAD und BRECHTELSBAUER (47, 48) neue Aufschlüsse. Diese Autoren konnten an trainierten Hunden mit chronischen Lymphkathetern zeigen, daß eine Halothannarkose am nicht volumenexpandierten Tier unmittelbar mit Narkosebeginn zu Reduktionen des Lymphtransports und der kapillären Filtration auf etwa die Hälfte des Ausgangswerts führen und damit Plasmavolumen und intravasaler Proteinbestand unverändert bleiben. Wurden die Tiere jedoch primär im Wachzustand volumenexpandiert, so führte eine anschließende Halothannarkose zwar zu einer Drosselung des Lymphtransports, nicht aber zu einer Abnahme der kapillären Filtrationsrate, so daß das Plasmavolumen abnahm. Man darf aus diesen Untersuchungen generell den Schluß ziehen, daß eine Narkose zur Reduktion des Lymphflusses und der mit der Lymphe transportierten Proteinmenge führt. Nimmt nun nicht gleichzeitig auch die kapilläre Filtrationsrate im gleichen Maße ab, so muß die intravasale Proteinmenge und das Plasmavolumen abnehmen.

Wie wären nun unsere Befunde unter Anaesthesie im Lichte der Ergebnisse von SCHAD und BRECHTELSBAUER (47, 48) zu interpretieren? Unterstellen wir, daß es in der ersten Narkosestunde in unseren Untersuchungen zu einem geringen Anwachsen des Plasmavolumens und der intravasalen Proteinmenge gekommen ist, die dann über weitere 2-3 Stunden in etwa unverändert blieb, so müßte mit Narkosebeginn die kapilläre Filtration deutlich gedrosselt worden sein, was wir ja tatsächlich zwischen 30 und 90 Minuten Narkosedauer sehr eindeutig messen

konnten, während der Lymphfluß langsamer auf ein neues Plateau absank. Damit könnte in der ersten Phase der Narkose Plasmavolumen und intravasale Proteinmenge geringfügig zugenommen haben. Daß das Plasmavolumen unter bestimmten Bedingungen unter Narkose anwachsen kann, scheinen die oben zitierten Befunde von PAYNE et al. (39), GRABLE et al. (17, BOND und PARSONS (3) und LINDERKAMP und DEHNERT-HILSCHER (32) ausreichend zu belegen.

Während die Messungen des Plasmavolumens nach 30 Minuten Narkose schon sehr interessant waren, ergaben die Befunde bei Narkoseende einen völlig überraschenden und unseres Wissens bisher überhaupt noch nicht beschriebenen Befund. So kam es sowohl aufgrund der Veränderungen von Haemoglobinkonzentration, Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration als auch bei direkter Messung mit Erwachen aus der Narkose zu einem deutlichen und sprungartigen Absinken des Plasmavolumens auf etwa 90% des Kontrollwerts mit gleichzeitigem Absinken des intravasalen Proteinbestandes auf etwa 94% vom Kontrollwert und langsamer Wiederauffüllung in der ersten postnarkotischen Stunde. Es müßte demnach in der häufig sehr kurzen Zeitspanne von nur wenigen Minuten (siehe dazu Abbildung 16 und Tabelle 13) zwischen letztem Meßwert unter Narkose und Operation und erster Blutentnahme im Aufwachraum bei Beendigung der Narkose und Extubation des Patienten zu einem plötzlichen und relativ ausgeprägten Fluß von Wasser und Protein aus dem Intravasalraum in das Interstitium gekommen sein, ohne daß der Lymphfluß "mitreagieren" konnte. Diese momentane vermehrte kapilläre Filtration müßte bei Eintreffen im Aufwachraum schon abgeklungen sein, da wir über die nächste

Stunde eine Verschwinderate von mit Evans-Blue markiertem Albumin sogar unterhalb des Kontrollwerts maßen (Tabelle 8) und in dieser Zeit die Wiederauffüllung des Plasmas möglicherweise durch "Nachziehen" des Lymphflusses betrieben wurde.

Der Mechanismus, der dieser plötzlichen Zunahme der kapillären Filtration bei Beendigung der Narkose zugrunde liegen könnte, ist bisher noch völlig unklar. Ein Verdacht richtet sich immerhin gegen den geläufigen plötzlichen Blutdruckanstieg am Narkoseende und die Wirkungen von Katecholaminen und evtl. Angiotensin. So beschrieb SCHAD (46) beim mit Nembutal narkotisierten Hund mit Ausschaltung von Kreislaufreflexen durch den Ganglienblocker Pentoliniumbromid und Anhebung des Blutdrucks um etwa 40 torr mit Adrenalin eine Zunahme der kapillären Filtration um 50% und mit Angiotensin gar um 100%. Diese Abnahme des Plasmavolumens im Sinne einer Aufwachreaktion ist theoretisch von größtem Interesse. Sie sollte in ihrem exakten zeitlichen Ablauf und auch quantitativ weiter untersucht werden. Gleichzeitig sollte der Effekt von Katecholaminen auf das Plasmavolumen näher untersucht werden.

Die Divergenz von tatsächlich gemessener und über das Dilutionsmodell kalkulierter Änderung des Plasmavolumens und damit auch der intravasalen Proteinmenge am Narkoseende ist uns nicht erklärlich. An der Richtigkeit des methodischen Vorgehens, insbesondere bezüglich der Korrektur nach Ausgangs-MCHC, und der guten Reproduzierbarkeit der theoretischen Gesetzmäßigkeiten in vivo kann insbesondere aufgrund der Untersuchungen von REISER (43) in unserem Labor kein Zweifel bestehen.

Um anhand des Dilutionsmodells zu den tatsächlichen Ergebnissen der Plasmavolumenmessung zu kommen, hätte bei unverändertem Ausgangshaematokrit der korrigierte Haematokrit bei Eintreffen im Aufwachraum statt im Mittel bei 44,5 zwischen 45,5 und 46,0 Vol% liegen müssen. Den Fehler in der Haemoglobinbestimmung zu suchen, über die ja die Korrektur des gemessenen Haematokrits läuft, wäre im Moment rein spekulativ.

4.5 Zink im Plasma und Erythrozyten

Dem Schwermetall Zink kommt unter den Spurenelementen möglicherweise eine universelle und besonders bedeutende biologische Rolle zu, die bis heute jedoch erst teilweise verstanden wird. Es ist Bestandteil von etwa 70 Metalloenzymen, die im Intermediärstoffwechsel und in der DNS- und RNS-Synthese wirksam sind. Somit kommt dem Zink eine lebensnotwendige Bedeutung für Zellstoffwechsel und Gewebsneubildung zu. Einzelheiten zur biologischen Bedeutung des Zinks finden sich bei KAPSER (27) und SEELING (50). Zink kommt im normalen menschlichen Organismus in einer Gesamtmenge von 2-3 g vor, wovon sich weniger als 1% im Plasma befindet. Der Plasmazinkspiegel scheint unter normalen Bedingungen eine sehr konstante Größe zu sein. Als Normalwert in unserem Labor gilt $95,3 \pm 8,4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ Plasma mit einer Streuung von 84 bis $109 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Ähnliche Normalwerte gaben BRIGGS et al. (5), FODOR et al. (14), ATKINSON et al. (1), HALSTEAD und SMITH (23), HALLBÖÖK und HEDELIN (21), HANDJANI (24), HENKIN und SMITH (25), FALCHUK (9) und LINDEMANN (30) an. Letzterer Autor (31) nannte als untere Grenze für den Normalwert $76 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Den niedrigsten Mittelwert für einen normalen Plasma-

zinkspiegel fanden wir bisher bei TENGRUP und SAMUELSSON (54) mit 85,0 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ und einer Schwankungsbreite von 65,4 bis 104,6 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

Inzwischen ist nicht mehr zu bezweifeln, daß die verschiedensten krankhaften Zustände zu raschen und teilweise bedeutenden Abnahmen des Plasmazinkspiegels führen können, so z.B. akute Virushepatitis (25), andere akute und chronische Infektionen (9, 30), Lebercirrhose (4, 9, 31), nephrotisches Syndrom (31), Myocardinfarkt (24, 30) und neoplastische Prozesse verschiedenster Art (9). Teilweise bedeutende Hypozinkämien wurden auch bereits mehrfach nach operativen Eingriffen gesehen. So beschrieben LINDEMAN et al. (30) 10 Patienten vor und nach größeren operativen Eingriffen mit einem praeoperativen Plasmazinkspiegel von 77 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ und einem Abfall am ersten postoperativen Tag auf im Mittel 53 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. HALLBÖÖK und HEDELIN (21) beschrieben bei mittelschweren chirurgischen Eingriffen einen praeoperativen Plasmazinkspiegel von 77,8 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ und ein Absinken auf im Mittel 56,8 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ am zweiten postoperativen Tag. Ähnliche Werte gaben die gleichen Autoren in einer zweiten Mitteilung an (22). SEFTON et al. (51) beschrieben bei 28 chirurgischen Patienten einen praeoperativen Plasmazinkspiegel von 83 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ und ein Absinken auf im Mittel 62 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 24 Stunden nach dem Eingriff, wobei offensichtlich eine Beziehung zwischen der Schwere des operativen Eingriffs und dem Ausmaß der Erniedrigung des Plasmazinkspiegels bestand. TENGRUP und SAMUELSSON (54) untersuchten den Plasmazinkspiegel bei chirurgischen Patienten in Abhängigkeit von der Schwere des operativen Eingriffs und konnten zeigen, daß eine Anaesthesie zu diagnostischen Zwecken

und eine Herniotomie in Allgemein- oder Spinal-anaesthesie zu keinen sichtbaren Veränderungen des Plasmazinkspiegels führte, während nach Vagotomien und Cholecystektomien die Abfälle des Plasmazinkspiegels 6 Stunden postoperativ am ausgeprägtesten waren, wobei in extremen Fällen Zink im Plasma kaum noch nachgewiesen werden konnte.

Mehrfach wurde darauf hingewiesen, daß die Hypozinkaemie im Zusammenhang mit den verschiedensten krankhaften Prozessen mit einer Hyperzinkurie kombiniert war, und gelegentlich wurden die renalen Zinkverluste als Ursache der Hypozinkaemie betrachtet. Eine andere Erklärungsmöglichkeit für die Hypozinkaemie wurde, insbesondere für entzündlich-infektiöse Prozesse von POWANDA et al. (40) und BEISEL (2) gegeben. Sie konnten am Versuchstier zeigen, daß mit Beginn der Entzündung Zink aus dem Plasma in die Leber und das RES wandert, um hier möglicherweise bei der Synthese entzündungsspezifische Proteine Verwendung zu finden. Die Hypozinkaemie wäre demnach gar nicht Ausdruck eines Zinkverlustes, sondern einer "Umkompartimentierung" von Zink im Sinne einer Notfallreaktion. Allgemein wird darauf hingewiesen, daß mit Ausheilen der krankhaften Prozesse auch der Plasmazinkspiegel wieder den Normalwert erreicht.

Zink liegt normalerweise im Plasma zumindestens 90% proteingebunden vor, wobei das Schwermetall speziell an ein Alpha-2-Makroglobulin und an ein Protein gebunden wird, das mit der Albuminfraktion wandert (9). Das wenige, nicht proteingebundene und damit frei diffusible Zink scheint überwiegend locker an die Aminosäuren Histidin und Cystein angelagert zu sein (56). Wie

FALCHUK (9) unlängst zeigen konnte, ist bei krankhaften Zuständen mit Hypozinkaemie nur der an die Albuminfraktion gebundene Anteil des Zinks, nicht aber der an alpha-2-Makroglobulin gebundene Anteil, deutlich erniedrigt. Der Autor wies nun sehr elegant nach, daß die Infusion von ACTH bei gesunden Probanden zu einer ähnlichen Hypozinkaemie mit "Abkoppelung" des Zinks von der Albuminfraktion führt wie die oben aufgezählten krankhaften Prozesse. Er zog daraus den Schluß, daß bei den krankhaften Prozessen ebenso wie in der frühen postoperativen Phase die Streßreaktion mit Ausschüttung von ACTH zur Abkoppelung des Zinks von den Plasmaproteinen und zur Aufnahme in periphere Zellen und Gewebe führt.

Aus der Tatsache der überwiegenden Plasmaproteinbindung von Zink ergibt sich die Notwendigkeit, alle beobachteten Änderungen des Plasmazinkspiegels zunächst daraufhin zu überprüfen, ob sie nicht allein durch Dilution oder Konzentrierung der Trägerproteine des Zinks verursacht und damit eigentlich nur "vorgetäuscht" sind, oder ob sie durch echte "Ankoppelung" an Trägerproteine oder "Abkoppelung" von denselben zustande gekommen sein könnten. Dabei ist die simultane Beobachtung der Plasmaproteinkonzentration und der Elektrophorese hilfreich, wenn auch in Zweifelsfällen nicht beweisend, da damit die spezifischen Trägerproteine des Zinks nicht nachgewiesen werden können. Immerhin sind die Änderungen von Plasmazink und Plasmaproteinkonzentration häufig so eindrucksvoll, daß die Alternative der Dilution oder Konzentrierung der Trägerproteine einerseits oder der An- und Abkoppelung von Zink andererseits doch entschieden werden kann. Wir halten es daher auf jeden Fall für informativ, den

Plasmazinkspiegel nicht nur in Mikrogramm pro 100 Milliliter Plasma, sondern auch in Mikrogramm pro Gramm Plasmaprotein anzugeben. Nach dieser Methode sind in unserem Labor auch schon KAPSER (27) und REISER (43) verfahren.

Wie sind nun die von uns vor, während und nach Mittelohreingriffen beobachteten Veränderungen des Plasmazinks zu interpretieren? Der Ausgangswert lag mit im Mittel etwa $75 \pm 10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ entsprechend $11,3 \pm 1,9 \mu\text{g/g}$ Protein offenbar an der unteren Grenze der Norm (siehe auch Tabelle 9), was vielleicht damit erklärt werden könnte, daß ein Teil der Patienten im Mittelohrbereich chronisch entzündliche Prozesse hatte. In der vergleichbaren Studie von KAPSER (27) lag der Ausgangswert bei $84,7 \pm 8,7 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, was allerdings etwa $13 \mu\text{g/g}$ Protein entsprach (siehe dazu auch Abbildung 18). Worauf dieser sichere Unterschied im Ausgangswert des Plasmazinkspiegels bei zwei Gruppen von Patienten mit Mittelohreingriffen, die innerhalb eines Jahres in der gleichen Klinik untersucht wurden, beruhen könnte, ist uns nicht klar. KAPSER fand bei 15 abdominalchirurgischen Patienten einen Ausgangswert für den Plasmazinkspiegel von $75,9 \pm 15,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ und REISER (43) ebenfalls in unserem Labor bei 16 abdominalchirurgischen Patienten $73,7 \pm 12,8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Wie aus Abbildung 14 und Tabelle 9 erinnerlich, zeigte der Plasmazinkspiegel einen dem Haematokrit und der Plasmaproteinkonzentration ähnlichen Verlauf mit einem signifikanten Abfall unter den Kontrollwert unter Narkose und Operation und einem gegenüber dem Kontrollwert signifikanten Anstieg in der frühen postnarkotischen Phase. Bei Bezug des Plasmazinks auf die Plasmaproteinkonzentration ergab sich nur noch ein minimaler Abfall unter Narkose und Operation und 60 Minuten nach Narkoseende.

Vergleichbare, relativ engmaschige Beobachtungen des Plasmazinkspiegels während Narkose und Operation wurden unseres Wissens bisher nur von FODOR et al. (14) und von KAPSER (27) und REISER (43) in unserem Labor durchgeführt. FODOR et al. (14) beschrieben 1973 bei 17 sonst gesunden Patienten nach nur 10minütigen Thiopental-Halothan-Kurznarkosen für diagnostische Maßnahmen einen Abfall des Plasmazinkspiegels von 88,3 auf 79,9 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Bei einem anderen Kollektiv von 11 sonst gesunden Patientinnen mit Hysterektomie fand sich bereits 15 Minuten nach Einleitung einer Thiopental-Halothan-Narkose, aber noch vor Operationsbeginn ein Abfall des Plasmazinkspiegels von im Mittel 91,5 auf etwa 75 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Nach 2 Stunden Operationszeit betrug der Wert 67,1 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ und bei einem vergleichbaren Kollektiv am ersten postoperativen Tag 55,2 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Die Autoren zogen aus diesen Befunden seinerzeit den Schluß, daß bereits eine kurzdauernde Narkose ohne operativen Eingriff und ohne Gewebszerstörung zu einer deutlichen Beeinflussung des Zinkstoffwechsels im Sinne eines "Zinkverbrauchs" führt. Daß diese Theorie wohl nicht zu halten ist, vermuteten schon TENGRUP und SAMUELSSON (54). Dies wird auch durch die Befunde von KAPSER (27) und insbesondere von REISER (43) aus unserem Labor und nicht zuletzt durch die hier vorgelegten Ergebnisse unterstrichen.

Die Befunde von KAPSER zur Frage der Beeinflussung des Plasmazinkspiegels durch Narkose und Operation waren noch nicht schlüssig. Er beschrieb zunächst bei 15 abdominalchirurgischen Patienten mit dem üblichen Volumenersatz und typischem chirurgischem Blutverlust einen Abfall des Plasmazinkspiegels von 75,9 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$

im Wachzustand auf 63,2 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ nach etwa 45 Minuten Narkose, aber noch vor Operation, und auf 61,6, 56,2 und 54,0 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ nach 30, 90 bzw. 150 Minuten Operationszeit. 30 bzw. 90 Minuten nach Narkoseende blieben die Werte mit 52,9 bzw. 46,9 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ weiterhin deutlich erniedrigt. Unglücklicherweise hatte KAPSER bei diesen Patienten die Plasmaproteinkonzentration nicht bestimmt. Er kam aufgrund indirekter Rückschlüsse über die Haemoglobinkonzentration zu der Vermutung, daß der Plasmazinkspiegel unter Narkose und Operation nur dilutionsbedingt abgenommen hatte, postoperativ aber durch "Abkoppelung" von Zink verursacht war. In einer Gruppe von 16 Patienten mit Mittelohreingriffen (siehe dazu auch Abbildung 18) war dann auch die Plasmaproteinkonzentration bestimmt worden, und KAPSER zeigte hier auch intraoperativ, stärker aber noch postoperativ einen mäßigen, aber signifikanten Abfall des Zinkspiegels, bezogen auf die Plasmaproteinkonzentration von im Mittel 13,0 auf minimal 11,7 $\mu\text{g}/\text{g}$. In Abbildung 18 oben wird verdeutlicht, daß in der vorliegenden Studie primär deutlich niedrigere Kontrollwerte gefunden wurden, ein deutlicher Abfall unter Narkose und Operation aber nicht erfolgte.

Die Untersuchungen von REISER (43) an 16 Patienten mit großen bauchchirurgischen Eingriffen und erheblichen Schwankungen des Plasmavolumens und damit auch der Plasmaproteinkonzentration durch praenarkotische Volumenexpansion, Laparotomie und postoperativen Volumenentzug mittels Furosemiddiurese sind sehr informativ. Sie fand bei einem Kontrollwert für den Plasmazinkspiegel von $11,9 \pm 2,1$ $\mu\text{g}/\text{g}$ Protein keine Veränderungen desselben durch forcierte Volumenexpan-

sion mit Vollelektrolytlösung bzw. durch eine im Mittel 70minütige Neuroleptanalgesie ohne Operation. Unter der Laparotomie kam es dann sogar zu einem signifikanten Anstieg des Plasmazinkspiegels bis auf maximal $13,4 \pm 3,4 \mu\text{g/g}$ Protein, wobei gleichzeitig die Albuminfraktion gegenüber der Kontrolle leicht erhöht und die alpha-2-Globulinfraktion insgesamt leicht erniedrigt war. Es war also unter der Laparotomie, ganz im Gegensatz zu der Theorie von FODOR et al. (14) sogar zu einem Zuwachs von Zink im Plasma gekommen. 90 Minuten nach Narkose war der Plasmazinkspiegel dagegen von einem Kontrollwert von $11,9 \mu\text{g/g}$ Protein dramatisch bis auf im Mittel $9,2 \pm 1,8 \mu\text{g/g}$ abgesunken, was von der Autorin im Sinne eines Anlaufens der postoperativen Streßreaktion mit ACTH-Ausschüttung interpretiert wurde. So kommen wir zusammenfassend zu dem Ergebnis, daß weder bei Laparotomien noch bei Mittelohreingriffen ein Anhalt dafür besteht, daß es zu einer Abkoppelung von Zink von dem Plasmaproteinen kommt.

Die oben zitierten Befunde von FODOR et al. (14), daß nämlich auch nach relativ kurzen Narkosen ohne operativen Eingriff der Plasmazinkspiegel bedeutend abnimmt, lassen unseres Erachtens nur zwei Deutungsmöglichkeiten zu: Entweder ist es unter der Narkose sozusagen zu einer "endogenen Dilution" der Plasmaproteine durch Einstrom von interstitieller Flüssigkeit in den Plasma-raum gekommen, oder, und dies ist wahrscheinlicher, die Patienten könnten im Verlauf der Narkose Infusionen bekommen haben, die zur Dilution der Plasmaproteine führten. Schließlich wäre es auch denkbar, daß bei sehr flacher Narkose eine ACTH-Ausschüttung erfolgte, die ist aber bei einer nur zehnminütigen Kurznarkose kaum vorstellbar.

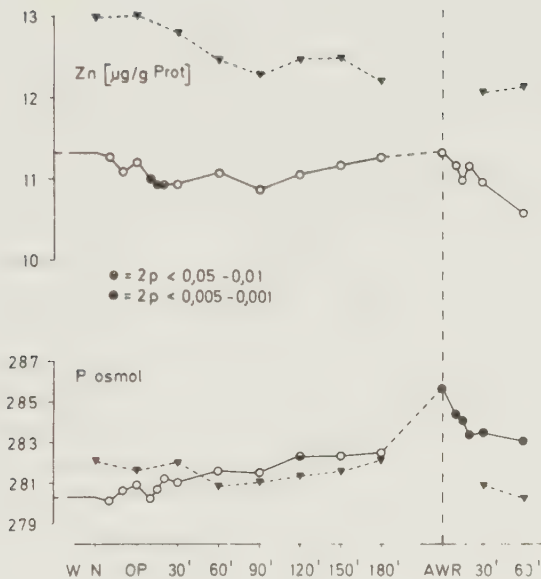


Abbildung 18:

Vergleich von Plasmazinkkonzentration in Mikrogramm pro Gramm Plasmaprotein und Plasmaosmolarität zwischen eigenen Befunden (durchgezogene Linien) und Ergebnissen von KAPSER (27) (gestrichelte Linien).

Der postoperative Abfall des Plasmazinkspiegels im Sinne einer anlaufenden Streßreaktion wird in unseren Untersuchungen im Vergleich zur Studie von REISER nicht sehr deutlich. Allerdings beobachteten wir unsere Patienten auch nur über eine postnarkotische Stunde, während TENGRUP und SAMUELSSON (54) zeigen konnten, daß die maximale Abnahme des Plasmazinkspiegels wohl erst 6 Stunden postoperativ erfolgt. Zum anderen muß aufgrund der Befunde der zuletzt genannten Autoren auch damit gerechnet werden, daß bezüglich des Ausmaßes der postoperativen Streßreaktion bedeutende Unterschiede zwischen Laparotomie und Mittelohreingriffen bestehen könnten. Das bedeutet, daß nicht auszuschließen ist, daß nach Mittelohreingriffen die postoperative Hypozinkaemie wesentlich milder verläuft als nach großen Laparotomien.

Entsprechend Tabelle 10 und Abbildung 14 zeigte die intraerythrozytäre Zinkkonzentration in unseren Untersuchungen nur sehr geringe Schwankungen. Bei einem Kontrollwert von 1200 µg/100 ml kam es nur in der frühen postoperativen Phase zu einem geringen Abfall um etwa 3%. Der Normalwert für das Erythrozytenzink wurde von BRIGGS (6) und von HALLBÖÖK und HEDELIN (22) mit etwa 1500 µg/100 ml angegeben. Wir fanden unlängst in unserem Labor bei 27 gesunden Freiwilligen einen Mittelwert für das Erythrozytenzink von 1135 ± 137 µg/100 ml Erythrozyten. REISER (43) fand in ihrer Studie einen Kontrollwert von 1285 ± 120 µg/100 ml und keine sicheren Veränderungen vor, während und nach Narkose und Laparotomie. Offenbar ist das Zink im Erythrozyten in dem Enzym Carboanhydrase so fest eingebaut, daß mit raschen Schwankungen des Zinkgehalts im Erythrozyten nicht gerechnet werden kann.

4.6 Plasmaosmolarität

Wie aus Abbildung 15 und Tabelle 10 erinnerlich, stieg in unseren Untersuchungen die Plasmaosmolarität über den Beobachtungszeitraum langsam an, wobei, wie auch aus Abbildung 18 unten hervorgeht, ein kleiner Sprung zwischen dem letzten Wert unter der Operation und dem ersten Wert im Aufwachraum sichtbar war. Der Anstieg der Plasmaosmolarität war zu diesem Zeitpunkt im wesentlichen durch einen leichten Anstieg des Plasmatriumspiegels verursacht. Aus Abbildung 18 wird deutlich, daß in den vergleichbaren Untersuchungen von KAPSER die Plasmaosmolarität in etwa gleich verlief. Der leichte Anstieg, der nicht auf Hyperglykaemie beruhte, signalisiert eine geringfügig negative Bilanz für osmotisch freies Wasser. Dies ist plausibel, da die Patienten bei fortlaufender Perspiratio insensibilis praktisch keine Zufuhr an osmotisch freiem Wasser erhielten. Natürlich ist die Zunahme der Plasmaosmolarität bei Mittelohreingriffen klinisch nicht relevant und würde ihrerseits keinesfalls eine Infusionstherapie notwendig machen.

5. Zusammenfassung

Narkosen für mikrochirurgische Eingriffe am Mittelohr sind in besonderem Maße geeignet, Einflüsse der Anaesthesie z.B. auf Plasmavolumen oder Zusammensetzung des Blutes zu prüfen, da das operative Trauma minimal ist, ein Blutverlust praktisch nicht ins Gewicht fällt und daher eine Infusionstherapie auch nicht vonnöten ist. Man könnte somit von einem "geschlossenen" System mit konstantem Erythrozytenvolumen sprechen, und Veränderungen des Haematokrits können nach Anbringen einer Korrektur für eventuelle Änderungen der Erythrozytenmorphologie ausschließlich auf Veränderungen des Plasmavolumens zurückgeführt werden. In diesem Fall können die theoretischen Gesetzmäßigkeiten des "Modells der isotonen Haemodilution bzw. Haemokonzentration" zur Anwendung gebracht werden, das beinhaltet, daß aus Haematokritveränderungen Veränderungen des Plasmavolumens und eine theoretische Plasmaproteinkonzentration (Prot-soll) für den Fall berechnet wird, daß auch die intravasale Proteinmenge über den Beobachtungszeitraum konstant geblieben wäre. Ergibt sich dabei eine Divergenz zwischen theoretisch vorausgesagter und tatsächlich gemessener Plasmaproteinkonzentration (Prot-ist/soll größer oder kleiner als 100%), so darf geschlossen werden, daß während des Beobachtungszeitraums der intravasale Proteinbestand zu- oder abgenommen hat.

In den vorliegenden Untersuchungen wurden während und nach Narkose nach dem Dilutionsmodell aufgrund von Haematokritveränderungen kalkulierte Änderungen des Plasmavolumens und der intravasalen Proteinmengen den tatsächlich mit der Evans-Blue-Methode gemessenen Plasmavolumina gegenübergestellt. Die Messung des Plasmavolumens mit

Evans-Blue erfolgte nach der von LINDERKAMP (33) angegebenen Methode. Das Besondere an dieser Methode ist, daß aufgrund einer feststehenden Beziehung zwischen den Extinktionen bei 740 und 620 nm in ungefärbtem Plasma der Leerwert für die optische Trübung derselben aus jeder gefärbten Probe nach Messung der Extinktion bei 740 und 620 nm festgelegt werden kann. Damit wird die Evans-Blue-Methode relativ leicht zu handhaben und sehr zuverlässig.

Bei 20 Patienten mit Mittelohreingriffen in Neuroleptanalgesie und mit künstlicher Hypotension durch Halothan fanden wir unmittelbar mit Narkosebeginn eine sichere Abnahme von Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration, die nach etwa 60-90 Minuten Narkosezeit ihre Minimalwerte erreichten. Daraus ergab sich theoretisch eine Zunahme des Plasmavolumens um rund 6%. Gleichzeitig hatte die intravasale Proteinmenge um etwa den gleichen Betrag zugenommen. Messungen des Plasmavolumens und der intravasalen Proteinmenge 30 Minuten nach Narkosebeginn bestätigten recht gut die kalkulierten Veränderungen. Allerdings muß retrospektiv festgestellt werden, daß die Messungen 60-90 Minuten nach Narkosebeginn vermutlich noch informativer gewesen wären, da zu diesem Zeitpunkt die maximalen Abweichungen vom Kontrollwert hätten erfaßt werden können. Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration blieben während der gesamten Operationsdauer gegenüber dem Kontrollwert im Wachzustand erniedrigt. Aufgrund einer Übersicht über die einschlägige Literatur zur Frage der Beeinflussung des Plasmavolumens und der intravasalen Proteinmenge durch Narkose werden geringe Zunahmen unter der Anaesthesie für wahrscheinlich gehalten. Sie wären über eine rasche Drosselung der kapillären Filtration der Proteine mit

Narkosebeginn aufgrund der Erniedrigung des arteriellen und peripheren Venendrucks bei langsamer Drosselung des Rücktransports der Proteine über die Lymphe erklärlich.

Als klinisch bedeutendster und auch theoretisch hochinteressanter Befund der vorliegenden Untersuchungen, der unseres Wissens in dieser Form noch nicht erhoben wurde, ergab sich unmittelbar mit Erwachen aus der Narkose ein sprunghafter Anstieg von Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration auf etwa 105,2 bzw. 104,2% vom Kontrollwert. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Plasmavolumen mit der Evans-Blue-Methode um rund 10% und der intravasale Proteinbestand um rund 6% signifikant erniedrigt gefunden. Berechnungen über das Dilutionsmodell unterschätzten zu diesem Zeitpunkt die Abnahme des Plasmavolumens um rund 5% und konnten damit auch die Abnahme der intravasalen Proteinmenge nicht erfassen. Eine Ursache für diese Diskrepanz zwischen den über den Haematokrit errechneten und den tatsächlich gemessenen Werten konnte nicht gefunden werden. Die plötzliche Abnahme von Plasmavolumen und intravasaler Proteinmenge im Sinne einer "Aufwachreaktion" ist ursächlich nicht geklärt. Am ehesten ist an eine rapide Zunahme der kapillären Filtration von Plasmawasser und Plasmaproteinen unter der Wirkung von Katecholaminen zu denken.

Der Plasmazinkspiegel in Mikrogramm pro 100 ml Plasma zeigte einen dem Haematokrit und der Plasmaproteinkonzentration sehr ähnlichen Verlauf mit mäßigem Abfall unter Narkose und Operation und Anstieg in der frühen postnarkotischen Phase. Es wird dargelegt, daß aufgrund der starken Plasmaproteinbindung von Zink eine

echte Zu- oder Abnahme von Zink im Plasma nur über den Bezug der Plasmazinkkonzentration auf die Plasmaproteinkonzentration erfolgen kann. Bei diesem Vorgehen kommen wir zu dem Ergebnis, daß unter Narkose und Mittelohreingriffen eine "Abkoppelung" des Zinks von den Plasmaproteinen im Sinne einer ACTH-bedingten Streßreaktion nicht auftritt. Die intraerythrozytäre Zinkkonzentration wurde durch Narkose und Operation nicht beeinflußt.

Literatur

- 1 Atkinson, R.L., Dahms, W.T., Bray, G.A., Jacob, R., Sandstead, H.H.: Plasma zinc and copper in obesity and after intestinal bypass. *Ann. Intern. Med.* 89, 491 (1978)
- 2 Beisel, W.R.: Trace elements in infectious processes. *Med. Clin. North Am.* 60, 831 (1976)
- 3 Bond, A.G., Parsons, R.S.: Hemodilution and plasma proteins during anaesthesia. *Brit. J. Anaesth.* 42, 1113 (1970)
- 4 Boyett, J.D., Sullivan, J.F.: Distribution of protein-bound zinc in normal and cirrhotic serum. *Metabolism* 19, 148 (1970)
- 5 Briggs, M.H., Briggs, M., Austin, J.: Effects of steroid pharmaceuticals on plasma zinc. *Nature* 232, 480 (1971)
- 6 Briggs, M.H., Garcia-Webb, P., Wallace, E., Briggs, M.: Zinc deficiency in man. *Lancet* II, 1396 (1973)
- 7 Chaplin, H., Mollison, B.L., Vetter, H.: The body-venous hematocrit ratio: its constancy over a wide hematocrit range. *J. Clin. Invest.* 32, 1309 (1953)
- 8 Dawson, A.B., Evans, H.M., Whipple, G.H.: Blood volume studies. III. Behaviour of a large series of dyes introduced into the circulating blood. *Am. J. Physiol.* 51, 232 (1920)
- 9 Falchuk, K.H.: Effect of acute disease and ACTH on serum zinc proteins. *N. Engl. J. Med.* 296, 1129 (1977)

- 10 Finsterer, U., Prucksunand, P., Brechtelsbauer, H.:
Critical evaluation of methods for determination of
blood volume in the dog. Pflügers Arch. 341, 63
(1973)
- 11 Finsterer, U., Brechtelsbauer, H., Prucksunand, P.,
Zink, V., Kramer, K.: Natrium- und Wasserbilanz beim
Hund im Wachzustand und unter verschiedenen Narkose-
bedingungen. I. Mitteilung: Lachgas- und Barbiturat-
narkose. Anaesthesist 24, 306 (1975)
- 12 Finsterer, U., Brechtelsbauer, H., Prucksunand, P.,
Feist, H., Kramer, K.: Natrium- und Wasserbilanz
beim Hund im Wachzustand und unter verschiedenen
Narkosebedingungen. II. Mitteilung: Halothan- und
Methoxyflurannarkose. Anaesthesist 24, 444 (1975)
- 13 Finsterer, U., Brechtelsbauer, H., Prucksunand, P.,
Feist, H., Kramer, K.: Natrium- und Wasserbilanz beim
Hund im Wachzustand und unter verschiedenen Narkose-
bedingungen. III. Mitteilung: Neuroleptanalgesie.
Anaesthesist 24, 483 (1975)
- 14 Fodor, L., Dölp, R., Eschner, J., Ahnefeld, F.W.:
Operationsbedingter Zinkverlust als limitierender
Faktor im Zellstoffwechsel. Anaesthesist 22, 393
(1973)
- 15 Gaebler, O.H.: The relationship of extinction to
wave-length in turbid sera and other suspensions.
J. Biol. Chem. 149, 251 (1943)
- 16 Gibson, J.G., Evans, W.A.: Clinical studies of the
blood volume. I. Clinical application of a method
employing the azo dye "Evans Blue" and the spectro-
photometer. J. Clin. Invest. 16, 301 (1937)

- 17 Grable, E., Finck, A.J., Abrams, A.L., Williams, J.A.:
The effect of cyclopropane and halothane on the
blood volume in man. *Anaesthesiol.* 23, 828 (1962)
- 18 Gregersen, M.I., Schiro, H.: The behaviour of the
dye T-1824 with respect to its absorption by red
blood cells and its fate in blood undergoing coagu-
lation. *Am. J. Physiol.* 121, 284 (1938)
- 19 Gregersen, M.I., Rawsen, R.A.: The disappearance of
T-1824 and structurally related dyes from the blood
stream. *Am. J. Physiol.* 138, 698 (1943)
- 20 Gregersen, M.I.: A practical method for the determi-
nation of blood volume with the dye T-1824. *J. Lab.
Clin. Med.* 29, 1266 (1944)
- 21 Hallböök, T., Hedelin, H.: Zinc metabolism and
surgical trauma. *Br. J. Surg.* 64, 271 (1977)
- 22 Hallböök, T., Hedelin, H.: Changes in serum zinc and
copper induced by operative trauma and effects of
per- and postoperative zinc infusion. *Acta Chir.
Scand.* 144, 423 (1978)
- 23 Halstead, J.A., Smith, J.C.: Plasma-zinc in health
and disease. *Lancet* I, 322 (1970)
- 24 Handjani, A.M., Smith, J.C., Herrmann, J.B.,
Halstead, J.A.: Serum zinc concentration in acute
myocardial infarction. *Chest.* 65, 185 (1974)
- 25 Henkin, R.J., Smith, F.R.: Zinc and copper metabolism
in acute viral hepatitis. *Am. J. Med. Sci.* 264, 401
(1972)

- 26 Jegier, W., Mac Laurin, J., Blankenship, W., Lind, J.: Comparative study of blood volume estimation in the newborn infant using J^{131} labeled human serum albumin (ISHA) and T-1824. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 16, 125 (1964)
- 27 Kapser, S.: Plasmazinkspiegel und renale Zinkexkretion unter Narkose und Operation. Dissertation, München 1979
- 28 Landis, E.M., Pappenheimer, J.R.: Exchange of substance through the capillary walls. In: Handbook of Physiology, Am. Physiol. Soc, Washington, Vol II, 961 (1963)
- 29 Le Quesne, L.P., Hobsley, M., Hand, B.H.: The dumping syndrome. I. Factors responsible for the symptoms. Br. Med. J. 1, 141 (1960)
- 30 Lindeman, R.D., Bottomley, R.G., Cornelison, R.L., Jacobs, L.A.: Influence of acute tissue injury on zinc metabolism in man. J. Lab. Clin. Med. 79, 452 (1972)
- 31 Lindeman, R.D., Baxter, D.J., Yunice, A.A., Kraikitpanitch, S.: Serum concentrations and urinary excretions of zinc in cirrhosis, nephrotic syndrome and renal insufficiency. Am. J. Med. Sci. 275, 17 (1978)
- 32 Linderkamp, O., Dehnert-Hilscher, A.: Der Einfluß der Neuroleptanalgesie auf Blutvolumen und Gefäßdrucke. Anaesthesist 26, 349 (1977)

- 33 Linderkamp, O., Mader, T., Butenandt, O., Riegel, K.P.: Plasma volume estimation in severely ill infants and children using a simplified Evans Blue method. *Pediatrics* 125, 135 (1977)
- 34 Mc Allister, F.F.: The effect of ether anesthesia on the volume of plasma and extracellular fluid. *Am. J. Physiol.* 124, 391 (1938)
- 35 Morse, H.T., Linde, H.W., Michalore, R.D., Price, H.L.: Relation of blood volume and hemodynamic changes during halothane anesthesia in man. *Anaesthesiol.* 24, 790 (1963)
- 36 Murray, J.F., Shillingford, J.P.: A comparison of direct and extration methods for the determination of T-1824 (Evans Blue) in plasma and serum. *J. Clin. Path.* 11, 170 (1958)
- 37 Nielsen, M.H., Nielsen, N.C.: Spectrophotometric determination of Evans Blue dye in plasma with individual correction for blank density by a modified Gaebler's method. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 14, 605 (1962)
- 38 O'Brien, J.J., Heath, T.J.: Effect of anaesthesia with cyclopropane, halothane or thiopentone on the vascular compartment in sheep. *Brit. J. Anaesth.* 40, 853 (1968)
- 39 Payne, J.P., Gardiner, D., Verner, I.R.: Cardiac output during halothane anaesthesia. *Brit. J. Anaesth.* 31, 87 (1959)

- 40 Powanda, M.C., Cockerell, G.L., Pekarek, R.S.:
Amino acid and zinc movement in relation to protein
synthesis early in inflammation. *Am. J. Physiol.*
225, 399 (1973)
- 41 Price, H.L., Helrich, M., Conner, E.H.: A relation
between hemodynamic and plasma volume alterations
during general anesthesia in man. *J. Clin. Invest.*
35, 125 (1956)
- 42 Rawson, R.A.: The binding of T-1824 and structurally
related diazo dyes by the plasma proteins. *Am. J.*
Physiol. 138, 708 (1943)
- 43 Reiser-Zimre, E.: Das Modell der isotonen Haemodilu-
tion und Haemokonzentration - Beobachtungen am Men-
schen vor, während und nach Narkose und Operation
unter besonderer Berücksichtigung des Plasmazink-
spiegels. Dissertation, München 1980
- 44 Robarts, W.M.: Nature of the disturbance in the body
fluid compartments during and after surgical opera-
tions. *Br. J. Surg.* 66, 691 (1979)
- 45 Robarts, W.M., Parkin, J.V., Hobsley, M.: A simple
clinical approach to quantifying losses from the
extracellular and plasma compartments. *Ann. R. Coll.*
Surg. Engl. 61, 142 (1979)
- 46 Schad, H.: Bildung und Transport der Lymphe. Eine
experimentelle Studie an wachen und narkotisierten
Hunden. Habilitationsschrift, München 1979

- 47 Schad, H., Brechtelsbauer, H.: Thoracic duct lymph flow and composition in conscious dogs and the influence of anaesthesia and passive limb movement. *Pflügers Arch.* 371, 25 (1977)
- 48 Schad, H., Brechtelsbauer, H.: The effect of saline loading and subsequent anaesthesia on thoracic duct lymph, trans-capillary protein escape and plasma protein of conscious dogs. *Pflügers Arch.* 378, 127 (1978)
- 49 Schultz, A.L., Hammarsten, J.F., Heller, B.I., Ebert, R.V.: A critical comparison of the T-1824 dye and iodinated albumin methods for plasma volume measurement. *J. Clin. Invest.* 32, 107 (1953)
- 50 Seeling, W., Ahnefeld, F.W., Dick, W., Fodor, L.: Die biologische Bedeutung des Zinks. *Anaesthesist* 24, 329 (1975)
- 51 Sefton, G., Clark, R.G., Owen, G.: Changes in serum zinc after operation. *Brit. J. Surg.* 61, 329 (1974)
- 52 Senn, L.Y., Karlson, K.E.: Methodologic and actual error of plasma volume determination. *Surgery* 44, 1095 (1958)
- 53 Swan, H., Nelson, W.: Blood volume. I. critique: spun vs. isotope hematocrit; RIHSA vs. CrRBC. *Ann. Surg.* 173, 481 (1971)
- 54 Tengrup, I., Samuelsson, H.: Changes in serum zinc during and after surgical procedures. *Acta Chir. Scand.* 143, 195 (1977)

- 55 Tornberg, A.: Determination of T-1824 (Evans Blue dye) in lipemia and hemolysis with a modified extraction method. Acta Med. Scand. 161, 69 (1958)
- 56 Yunice, A.A., King, R.W., Kraikitpanitch, S., Haygood, C.C., Lindeman, R.D.: Urinary zinc excretion following infusion of zinc sulfate, cysteine, histidine, or glycine. Am. J. Physiol. 235, F 40 (1978)

Lebenslauf

Werner Meier

Ich wurde am 8.12.1951 als Sohn der Eheleute
Johann und Adelheid Meier, geb. Scharf, in
München geboren.

Von 1958 - 1962 besuchte ich in München die
Volksschule und wechselte 1962 auf das Asam -
Gymnasium über. Dort legte ich im Sommer 1971
das Abitur ab.

Nach Studien der Informatik und Chemie konnte
ich im Winter 1975 mein Medizinstudium an der
Ludwig-Maximilian-Universität München aufnehmen,
das ich am 29.6.1981 mit dem mündlichen Teil
der ärztlichen Prüfung abschloß.

Am 6.8.1981 erhielt ich die Approbation als Arzt.

